

自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗 中国专家共识(2017年版)

中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia (2017) Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Zhang Liansheng, Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China, Email: zhangliansheng@medmail.com.cn; Shao Zonghong, Department of Hematology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China, Email: shaozonghong@sina.com

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是由于机体免疫功能紊乱、产生自身抗体、导致红细胞破坏加速(溶血)超过骨髓代偿时发生的贫血。国外资料显示AIHA的年发病率为(0.8~3.0)/10万^[1-3]。为规范我国AIHA的诊治,经中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组专家讨论,特制订本共识。

一、AIHA诊断、分型及特异性检查

1. 诊断标准:①血红蛋白水平达贫血标准。②检测到红细胞自身抗体。③至少符合以下一条:网织红细胞百分比>4%或绝对值>120×10⁹/L;结合珠蛋白<100 mg/L;总胆红素≥17.1 μmol/L(以非结合胆红素升高为主)。

2. 分型:

(1)依据病因明确与否,分为继发性和原发性两类^[3-9]。

(2)依据自身抗体与红细胞结合所需的最适温度分为温抗体型、冷抗体型[包括冷凝集素综合征(cold agglutinin syndrome, CAS)及阵发性冷性血红蛋白尿症(paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH)]

和混合型。

(3)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。自身抗体阴性型AIHA临床符合溶血性贫血,除外其他溶血性贫血而免疫抑制治疗有效。

3. 特异性检查^[3,10-11]:

(1)红细胞自身抗体检查:①直接抗人球蛋白试验(direct antiglobulin test, DAT)检测被覆红细胞膜自身抗体。温抗体自身抗体与红细胞最佳结合温度为37℃,冷抗体自身抗体与红细胞最佳结合温度为0~5℃。②间接抗人球蛋白试验(indirect antiglobulin test, IAT)检测血清中的游离温抗体。③冷凝集素试验检测血清中冷凝集素。冷凝集素是IgM型冷抗体,与红细胞最佳结合温度为0~5℃。冷凝集素效价>1:32时即可以诊断CAS。CAS的DAT为补体C3阳性。④冷热溶血试验检测冷热双相溶血素(D-L抗体)。D-L抗体是IgG型冷热溶血素,在0~4℃时与红细胞结合,并吸附补体,但并不溶血;在30~37℃发生溶血。PCH的冷热溶血试验阳性,DAT为补体C3阳性。

(2)病因学检查:无基础疾病者诊断为原发性AIHA,有基础疾病则为继发性AIHA(表1)。

二、AIHA治疗

迅速脱离接触病因(如药物),控制原发病(如感染、肿瘤),AIHA治疗才有好的效果^[3,5-6,11-12]。

1. 支持治疗:①应尽量避免或减少输血。AIHA由于存在自身抗体,增加了交叉配血难度,增大了同种抗体致溶血性输血反应的危险^[13]。②输血时机应根据贫血程度、有无明显症状、发生快慢而定。对于急性溶血性贫血患者,出现严重症状时能排除同种抗体者须立刻输注红细胞。对于慢性贫血患者,HGB在70 g/L以上可不必输血;HGB在50~70 g/L时如有不能耐受的症状时可适当输血;HGB在50 g/L以下时应输血。③检测自身抗体抗ABO、Rh血型特异性,对供者进行选择及交叉配血试验。交叉配血不完全相合时,选用多份标本交叉

配血中反应最弱的输注。缓慢滴注,密切观察有无输血反应。④抢救时不强调应用洗涤红细胞。⑤常规治疗效果欠佳可行血浆置换术或者免疫抑制治疗。⑥输血前加用糖皮质激素可减少和减轻输血反应的发生。

另外,注意碱化利尿、利胆去黄,并注意电解质平衡。

表1 继发性自身免疫性溶血性贫血常见病因

淋巴细胞增殖性疾病
慢性淋巴细胞白血病
其他非霍奇金淋巴瘤
意义未明的单克隆 IgM 丙种球蛋白血症
霍奇金淋巴瘤
自身免疫性淋巴细胞增生综合征
实体瘤/卵巢皮样囊肿
自身免疫性疾病
系统性红斑狼疮
桥本甲状腺炎
溃疡性结肠炎
感染
支原体感染
EBV 感染
CMV 感染
微小病毒感染
HIV 感染
肝炎病毒感染
轮状病毒及其他肠道病毒感染
腺病毒感染
呼吸道合胞病毒和流感病毒感染
免疫缺陷
常见变异型免疫缺陷病
原发性联合免疫缺陷病
药物
嘌呤类似物:氟达拉滨、克拉屈滨
头孢菌素:头孢双硫唑甲氧、头孢曲松
哌拉西林
β-内酰胺酶抑制剂:他唑巴坦、舒巴坦
血型不合
血型不合的异基因造血干细胞移植/实体器官移植
同种免疫
输血后慢性溶血

2. 糖皮质激素:推荐在无糖皮质激素使用禁忌情况下应用。按泼尼松计算,剂量为 0.5~1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,可以根据具体情况换算为地塞米松、甲泼尼龙等静脉输注。糖皮质激素用至红细胞比容大于 30%或者 HGB 水平稳定于 100 g/L 以上才考虑减量。若使用推荐剂量治疗 4 周仍未达到上述疗效,建议考虑二线用药^[3]。急性重型 AIHA 可能需

要使用 100~200 mg/d 甲泼尼龙 10~14 d 才能控制病情。

有效者泼尼松剂量在 4 周内逐渐减至 20~30 mg/d,以后每月递减(减少 2.5~10.0 mg),在此过程中严密检测 HGB 水平和网织红细胞绝对值变化。泼尼松剂量减至 5 mg/d 并持续缓解 2~3 个月,考虑停用糖皮质激素^[3,12]。

冷抗体型 AIHA 多为继发性,治疗与温抗体型 AIHA 不同,详见继发性 AIHA 治疗^[3,8-9]。

3. 二线治疗:以下情况建议二线治疗:①对糖皮质激素耐药或维持剂量超过 15 mg/d(按泼尼松计算);②其他禁忌或不耐受糖皮质激素治疗;③AIHA 复发;④难治性/重型 AIHA。二线治疗有脾切除、利妥昔单抗、环孢素 A 和细胞毒性免疫抑制剂等。

(1)脾切除:对于难治性温抗体型 AIHA,可考虑脾切除,尚无指标能预示脾切除的疗效。脾切除后感染发生率增高,但不能排除与免疫抑制剂有关,其他并发症有静脉血栓、肺栓塞、肺动脉高压等^[14]。

(2)利妥昔单抗:利妥昔单抗剂量为 375 mg·m⁻²·d⁻¹,第 1、8、15、22 天,共 4 次^[3,15]。也有报道显示小剂量利妥昔单抗(100 mg/d)在降低患者经济负担、减少不良反应的同时,并不降低疗效^[16]。监测 B 淋巴细胞水平可以指导控制利妥昔单抗的并发症包括感染、进行性多灶性白质脑病等。HBV 感染患者应在抗病毒药有效控制并持续给药的情况下使用利妥昔单抗。

(3)细胞毒性免疫抑制剂:最常用的有环磷酰胺、硫唑嘌呤、长春碱属药物等,一般有效率为 40%~60%,多数情况下仍与糖皮质激素联用。

环孢素 A 治疗 AIHA 已经较广泛应用,多以 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹起给药,维持血药浓度(谷浓度)不低于 150~200 μg/L。环孢素 A 不良反应有齿龈/毛发增生、高血压、胆红素增高、肾功能受损等。由于环孢素 A 需要达到有效血药浓度后才起效,建议初期与糖皮质激素联用^[8-9,17]。他克莫司和霉酚酸酯用于难治性 AIHA 也有报道。

4. 继发性 AIHA 治疗:继发性 AIHA 需要积极治疗原发疾病,其余治疗同原发性 AIHA^[3,5,8-10,12]。

多数冷抗体型 AIHA 是继发性,治疗 AIHA 的同时保温非常重要。

5. 其他药物和治疗方法:静脉免疫球蛋白对部分 AIHA 患者有效^[18]。血浆置换对 IgM 型冷抗体效

果较好(37℃时80% IgM型抗体呈游离状态),但对其他吸附在红细胞上温抗体效果不佳,且置换带入大量补体。

三、AIHA疗效标准

1. 痊愈:继发于感染者,在原发病治愈后,AIHA也治愈。无临床症状、无贫血、DAT阴性。CAS者冷凝集素效价正常。PCH者冷热溶血试验阴性。

2. 完全缓解:临床症状消失,红细胞计数、HGB水平和网织红细胞百分比均正常,血清胆红素水平正常。DAT和IAT阴性。

3. 部分缓解:临床症状基本消失,HGB>80 g/L,网织红细胞百分比<4%,血清总胆红素<34.2 μmol/L。DAT阴性或仍然阳性但效价较前明显下降。

4. 无效:仍然有不同程度贫血和溶血症状,实验室检查未达到部分缓解的标准。

(执笔:王化泉、何广胜、李莉娟)

参与共识讨论的专家(按照姓氏笔画排序):仇红霞(南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院);方美云(大连医科大学附属第一医院);王化泉(天津医科大学总医院);王小钦(上海复旦大学附属华山医院);王秀丽(苏州大学附属第一医院);冯建明(青海省人民医院);付蓉(天津医科大学总医院);孙汉英(华中科技大学同济医学院附属同济医院);孙慧(郑州大学第一附属医院);孙亮(南方医科大学南方医院);叶芳(山西医科大学第二医院);李莉娟(兰州大学第二医院);李静(西安交通大学医学院第一附属医院);李薇(吉林大学第一医院);李燕(新疆维吾尔自治区人民医院);刘代红(解放军总医院);刘红(南通大学附属医院);刘辉(卫生部北京医院);刘亮(中南大学湘雅三医院);刘欣(安徽省立医院);刘新月(华中科技大学同济医学院附属协和医院);任金海(河北医科大学第二医院);朱焕玲(四川大学华西医院);陈国安(南昌大学第一附属医院);陈钰(上海交通大学医学院附属瑞金医院);杜欣(广东省医学科学院、广东省人民医院);邵宗鸿(天津医科大学总医院);宋强(山东大学齐鲁医院);佟红艳(浙江大学医学院附属第一医院);张凤奎(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);张连生(兰州大学第二医院);金洁(浙江大学医学院附属第一医院);林圣云(浙江中医药大学附属第一医院);苗瞄(苏州大学附属第一医院);杨波(山西医科大学第二医院);周晋(哈尔滨医科大学附属第一医院);胡晓霞(第二军医大学附属长海医院);姚红霞(海南省人民医院);赵明峰(天津市第一中心医院);展昭民(哈尔滨血液病肿瘤研究所);韩冰(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院);赖永榕(广西医科大学第一附属医院)

参考文献

- [1] Klein NP, Ray P, Carpenter D, et al. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies [J]. *Vaccine*, 2010, 28 (4):1062-1068. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.10.115.
- [2] Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into child-

hood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (5): 655-663. DOI: 10.3324/haematol.2010.036053.

- [3] Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults [J]. *Blood*, 2010, 116(11): 1831-1838. DOI: 10.1182/blood-2010-03-259325.
- [4] Crowther M, Chan YL, Garbett IK, et al. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults [J]. *Blood*, 2011, 118 (15):4036-4040. DOI: 10.1182/blood-2011-05-347708.
- [5] Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:73-79. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.73.
- [6] Hoffman PC. Immune hemolytic anemia-- selected topics [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:80-86. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.80.
- [7] 甘东辉. 自身免疫性溶血性贫血的临床诊断[J]. *泰山医学院学报*, 2014, 35 (2):144-145. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2014.02.027.
- [8] 邢莉民, 邵宗鸿, 刘鸿, 等. 23例温冷双抗体型自身免疫性溶血性贫血的临床特征[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(1):42-44. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2006.01.011.
- [9] 张益枝, 储榆林, 陈桂彬. 164例Coombs试验阳性的自身免疫性溶血性贫血的临床研究[J]. *中华血液学杂志*, 1998, 19(11): 573. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.1998.11.004.
- [10] 张益枝, 储榆林, 邵宗鸿. 84例自身免疫性溶血性贫血IgG抗体亚型与临床意义的分析[J]. *中华血液学杂志*, 1999, 20(10): 524. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.1999.10.006.
- [11] 姚尔固. 温抗体型自身免疫性溶血性贫血//张之南, 沈悌. *血液病诊断及疗效标准* [M]. 3版. 北京:科学出版社, 2007: 68-71.
- [12] 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.
- [13] 兰炯采. 加强对自身免疫性溶血性贫血输血前试验的研究[J]. *中国输血杂志*, 2012, 25(4):295-296.
- [14] Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151 (8):546-555.
- [15] 王莉, 徐卫, 李建勇, 等. 抗CD20单克隆抗体治疗难治性自身免疫性溶血性贫血[J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(2): 425-428. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2007.02.044.
- [16] 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.
- [17] 刘鸿, 邵宗鸿, 井丽萍, 等. 环孢菌素A治疗自身免疫性溶血性贫血和Evans综合征疗效观察[J]. *中华血液学杂志*, 2001, 22 (11):581-583. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2001.11.005.
- [18] Spurlock NK, Prittie JE. A review of current indications, adverse effects, and administration recommendations for intravenous immunoglobulin [J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2011, 21(5):471-483. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00676.x.

(收稿日期:2016-12-10)

(本文编辑:刘爽)