

·标准与讨论·

阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断 与治疗中国指南(2024 年版)

中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组

通信作者:付蓉,天津医科大学总医院血液科,天津市骨髓衰竭及癌性造血克隆防治重点实验室,天津市血液病研究所,天津 300052, Email: florai@sina.com; 张连生,兰州大学第二医院,兰州 730030, Email: zhangliansheng@medmail.com.cn

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82270142)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240624-00232

【摘要】 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种罕见的后天获得性造血干细胞克隆性疾病,临床主要表现为血管内溶血、骨髓衰竭和高风险并发血栓等,虽为良性血管内溶血性疾病,严重者可危及生命。近年来,PNH 在诊断及治疗等方面均取得较大进展,尤其是补体抑制剂治疗领域。为进一步规范和提高我国 PNH 的诊治水平,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组在广泛征集专家建议和意见的基础上,结合阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)最新诊治进展、国外相关指南/共识及我国国情对 2013 年版 PNH 专家共识进行更新,制订《阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国指南(2024 年版)》。

Guidelines for the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2024)

Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Fu Rong, Department of Hematology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Bone Marrow Failure and Malignant Hemopoietic Clone Control, Tianjin Institute of Hematology, Tianjin 300052, China, Email: florai@sina.com; Zhang Liansheng, Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China, Email: zhangliansheng@medmail.com.cn

【Abstract】 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal disorder of hematopoietic stem cells characterized by intravascular hemolysis, bone marrow failure, and a high risk of thrombosis. Although PNH is a benign intravascular hemolytic disease, severe cases may be life-threatening. In recent years, remarkable progress has been made in the diagnosis and treatment of PNH, particularly in the field of complement inhibitor therapy. To further standardize and improve the diagnosis and treatment level of PNH in China, the Red Blood Cell Disease (Anemia) Group of the Chinese Society of Hematology updated the 2013 PNH Expert Consensus by combining the latest diagnosis and treatment progress of PNH, consulting relevant foreign guidelines/consensus and China's national conditions, and soliciting expert advice and opinions to formulate the Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (2024).

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是位于 X 染色体上的 PIG-A 基因突变导致的后天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(glycosyl phosphatidyl inositol, 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(IVH)、骨髓衰竭和高风险并发血栓等。该病作为一种后天获得性溶血性疾病,没有先天发病的报道(先天性 CD59 缺乏除外),也没有家族聚集倾向。据统计

PNH 全球年发病率为 1~2/100 万人,患病率为 10~20/100 万^[1],而我国年发病率牡丹江地区曾统计为 2.85/100 万人^[2],属罕见病范畴。目前 PNH 已纳入我国《第一批罕见病目录》,因我国人口基数庞大,故 PNH 虽罕见但发病年龄在各年龄组均有报道,20~40 岁约占 77%。男女均可发病,男女之比为 2.4:1。

一、诊断与分型

(一)PNH 克隆规范化命名:国际临床流式协会

(ICCS)/欧洲临床细胞分析协会(ESCCA)指南规范了PNH克隆的命名,应用高敏感流式细胞仪检测,PNH细胞>1%称为PNH克隆,PNH细胞在0.1%~1%称为低量PNH克隆,PNH细胞<0.1%称为存在少量GPI缺陷细胞,或存在少量PNH表型细胞^[3]。

(二)筛查PNH克隆的指征

1. 以血红蛋白尿、尿含铁血黄素阳性和(或)血清游离血红蛋白增高为主要表现的IVH。

2. 无法解释的溶血伴有铁缺乏、腹痛或食管痉挛、血栓栓塞、血小板减少和(或)白细胞减少。

3. 外周血成熟红细胞直接抗人球蛋白(Coombs试验)阴性、无明显肝脾肿大、极少见红细胞碎片、非感染性溶血性贫血。

4. 骨髓衰竭症:①怀疑或确诊的再生障碍性贫血(AA)或低增生性贫血;②难治性血细胞减少伴一系/多系发育异常;③不明原因的血细胞减少症。

5. 不同寻常的血栓形成:①年轻患者(尤其是45岁以下);②非常见部位血栓形成:如肝静脉(Budd-Chiari综合征)、其他腹腔内静脉(门静脉、脾静脉等)、海绵窦、皮肤静脉等;③伴有下列征象/疾病的血栓形成:溶血征象、全血细胞减少、抗凝治疗效果欠佳、AA、骨髓增生异常综合征(MDS)。

6. 出现如下不能用其他疾病解释的临床表现:呼吸困难、腹痛、头痛、腰痛、吞咽困难、勃起功能障碍、体重减轻等。

(三)临床表现及症状分级

1. 临床表现:PNH发病隐匿,病程进展缓慢,常可累及全身多系统,出现较为复杂的临床表现。主要包括:①血红蛋白尿:典型的血红蛋白尿呈酱油或浓茶色,一般持续2~3 d,不加处理可自行消退,重者可持续1~2周,甚至更长时间。血红蛋白尿发作时可伴有发热、腰痛、腹痛等症状。②疲乏:90%以上的PNH患者出现疲劳,77%的患者为中度至重度。85%的患者主诉正受累于疲劳有关的痛苦中。③黄疸与肝脾肿大:半数PNH患者有轻度黄疸,约四分之一的PNH患者有轻度肝肿大,15%的患者有轻度脾肿大。④血栓形成:多以静脉血栓为主,少见动脉血栓。⑤肾功能不全:可表现为急性肾损伤(AKI)或慢性肾脏疾病(CKD)。⑥肺动脉高压(PHT):50%的PNH患者出现PHT相关症状,其特征是肺动脉循环内压力升高。⑦全血细胞减少:许多PNH患者可以合并全血细胞减少、中性粒细胞比例减低。临床上表现为乏力、反复感染和出血倾向。⑧平滑肌功能障碍相关的表现:包括吞咽困

难、呼吸困难、腹痛、胃胀、背痛、头痛、食管痉挛、勃起功能障碍等。

2. 贫血分级:极重度:HGB≤30 g/L;重度:HGB 31~60 g/L;中度:HGB 61~90 g/L;轻度:HGB>90 g/L。

3. 血红蛋白尿分级:频发:≤2个月发作1次;偶发:>2个月发作1次;不发:观察2年无发作(观察不足2年未发为暂不发)。

(四)实验室检查

1. 常规检测项目:

(1)血常规及凝血功能:RBC、HGB、网织红细胞百分比(Ret%);WBC、PLT;成熟红细胞形态[有无异形和(或)红细胞碎片]、有无幼稚红细胞。血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平等。

(2)多部位骨髓穿刺:双部位骨髓穿刺(不同平面);骨髓涂片分析:造血组织增生程度;粒、红、淋巴细胞形态和不同阶段百分比;巨核细胞数目和形态;小粒造血细胞面积;是否有异常细胞等。

(3)骨髓活检:至少取2 cm骨髓组织(髂骨)标本用以评估骨髓增生程度、各系细胞比例、造血组织分布情况,以及是否存在骨髓浸润、骨髓纤维化等。

(4)肝功能:特别是血清胆红素(直接、间接)水平及血清乳酸脱氢酶(LDH)水平。

(5)肾功能、甲状腺功能、血清电解质以及病毒学检查[包括肝炎病毒、EB病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)等]。

(6)血清叶酸和维生素B₁₂水平。

(7)血清铁代谢指标水平:血清铁浓度、总铁结合力、转铁蛋白饱和度和血清铁蛋白水平。

(8)尿常规检查及尿含铁血黄素试验(实际检测的是脱落的肾小管上皮细胞中的含铁血黄素)。

(9)免疫球蛋白水平(IgG、IgA、IgM、C3、C4)及风湿免疫性疾病相关抗体。

(10)血清促红细胞生成素(EPO)水平。

(11)细胞遗传学:常规核型分析,必要时进行荧光原位杂交(FISH)以及遗传性疾病筛查(儿童或有家族史者推荐做染色体断裂试验)。

(12)血浆游离血红蛋白和结合珠蛋白水平。

(13)影像学检查:腹部B超、超声心动图、胸部CT及血管造影(如有肺动脉高压征象)、全身MRI检查(如有血栓栓塞征象)^[4]等。

(14)流式细胞术检测外周血成熟红细胞和粒细胞CD55和CD59:流式细胞术检测GPI锚连蛋白

缺失比例是诊断 PNH 最直接、最敏感的方法,高灵敏度流式细胞术已成为诊断 PNH 的“金标准”。白细胞是检测 PNH 克隆大小最精确的目标细胞;CD59 作为红细胞上 PNH 检测的锚连蛋白,可鉴别正常细胞(I 型细胞)、部分缺失(II 型细胞)和完全缺失(III 型细胞)的 PNH 细胞。推荐使用 CD235a-异硫氰酸素(FITC)、CD59-藻红蛋白(PE)用于高敏感检测^[3,5-7]。

(15)流式细胞术检测气单胞菌溶素前体变异体(FLAER):FLAER 是 Alexa-488 标记无活性的嗜水气单胞菌溶素前体的变异体,可特异性结合 GPI 锚蛋白,已成为检测 PNH 中性粒细胞和单核细胞高灵敏度流式细胞术分析的关键试剂。FLAER 作用于所有 GPI 蛋白,不会因细胞表达 GPI 蛋白种类和多少的不同造成误差,因此是诊断 PNH 更敏感、特异的方法;FLAER 检测微小 PNH 克隆更加敏感,且不受输血、溶血的影响。由于红细胞表面某些糖蛋白的存在使 FLAER 不能很好地与锚蛋白结合,因此 FLAER 一般只用于粒细胞和单核细胞的检测。粒细胞和单核细胞上的 GPI 锚蛋白主要选用 CD24 和 CD14,CD157 同时表达于单核细胞和中性粒细胞,可代替 CD14 和 CD24。对粒细胞检测推荐采用 FLAER 和 CD24/CD157,单核细胞采用 FLAER 和 CD14/CD157。当 FLAER 和上述锚蛋白双阴性时确定为 PNH 克隆^[6,8-11]。

2. 可选检测项目:

(1)流式细胞术检测骨髓成熟粒细胞、有核红细胞、淋巴细胞、单核细胞 CD55 和 CD59:如果 PNH 患者在检测前有多次输血史或存在重度溶血,外周血成熟红细胞 PNH 克隆检测可能受到输血和溶血的影响,而骨髓中的有核红细胞不受输血和溶血的影响,可避免漏诊。

(2)HLA 高分辨配型:有异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)指征的年轻患者建议与其兄弟姐妹行 HLA 高分辨配型,无同胞全相合供者可考虑亲缘单倍型供者、中华骨髓库或脐带血库寻找无关供者。

(五)诊断标准

1. 我国制定的 PNH 诊断标准:

(1)临床表现符合 PNH。

(2)实验室检查:①Ham 试验、糖水试验、蛇毒因子溶血试验、尿潜血(或尿含铁血黄素)等试验中有两项阳性。②流式细胞术检测发现:外周血中 CD55 或 CD59 阴性中性粒细胞或红细胞 > 10%

(5% ~ 10% 为可疑),FLAER 阴性中性粒细胞和(或)单核细胞 > 10%(5% ~ 10% 为可疑)。

临床表现符合,实验室检查具备①项和(或)②项者皆可诊断。建议有条件者完善流式细胞术检测以做精准诊断。

2. 国际 PNH 诊断标准:

(1)临床表现符合 PNH。

(2)实验室检查:①流式细胞术检测发现外周血中 CD55 或 CD59 阴性中性粒细胞或红细胞 > 10%(5% ~ 10% 为可疑)。需要用流式细胞仪检测粒细胞、单核细胞或红细胞的 2 个不同细胞系中至少 2 种不同的 GPI 锚蛋白缺陷用于诊断,白细胞(粒细胞和单核细胞)比红细胞结果更可靠。②流式细胞术检测 FLAER,分析白细胞 GPI 锚蛋白表达是否存在部分或完全缺失。

临床表现符合,实验室检查具备①项或②项者皆可诊断。

(六)鉴别诊断

PNH 属于溶血性疾病,溶血性疾病根据病因及发病机制分为先天遗传性和后天获得性。在排除先天遗传性疾病后,PNH 主要与后天获得性溶血性疾病相鉴别,需鉴别的主要疾病详见表 1。

(七)临床分型

国际指南更新版^[11]将 PNH 患者分为三种类型:(1)经典型 PNH:存在 PNH 克隆,同时有溶血和(或)血栓的临床表现并除外其他骨髓衰竭性疾病;(2)PNH 合并其他骨髓衰竭性疾病:主要是 PNH 合并 AA/MDS/骨髓纤维化(MF)等骨髓衰竭性疾病;(3)亚临床型 PNH:有少量或微量 PNH 克隆,但没有溶血或血栓形成的临床或实验室证据(表 2)。我国 PNH 患者,经典型 PNH 占 65.3%,合并骨髓衰竭性疾病占 28.3%,亚临床型占 6.4%,即我国 PNH 患者以经典型多见^[12,39]。

二、治疗建议

(一)总体治疗原则

PNH 治疗方案的选择基于疾病临床分型,经典型 PNH 一线治疗为补体抑制剂,可选择依库珠单抗、可伐利单抗、B 因子抑制剂。亚临床型 PNH 针对 PNH 克隆无需治疗,主要针对潜在骨髓衰竭进行治疗,应用免疫抑制剂可能有效。合并其他骨髓衰竭性疾病者建议应用免疫抑制剂联合促造血治疗,若患者 PNH 克隆比例较高且伴有溶血,可应用免疫抑制剂联合补体抑制剂;有合适供者的年轻患者可考虑行 HSCT 治疗(图 1)^[10-11,13-20]。

表 1 获得性溶血性疾病的鉴别诊断谱

获得性溶血性疾病	临床特征
自身免疫性溶血性贫血	病情程度变化颇大,自无明显溶血至严重致命性溶血不等,多数表现为乏力、头晕、体力活动后气短等贫血症状,分为温抗体型、冷抗体型及温冷双抗体型,Coombs 试验主要检测血管内成熟红细胞上的自身抗体以证实温抗体型;冷凝集素试验用于检测血清中的冷凝集素以证实冷抗体型。
微血管病性溶血性贫血 (HUS、TTP)	HUS 多发生于儿童,发病前常有感染病史,该病主要累及肾脏,表现为少尿、高血压、严重肾损害等,神经系统症状较少见。血浆 ADAMTS13 活性常在正常范围。 TTP 多数伴有发热、精神症状、肾功能异常、凝血功能异常,与溶血组成“五联征”,ADAMTS13 活性减低有助于遗传性 TTP 或发病初期的诊断。
遗传性多核幼红细胞伴阳性酸溶血试验	临床表现有贫血、轻度黄疸,肝、脾肿大。约半数红细胞脆性增高,形态不规则、嗜多色性,偶见有核红细胞。骨髓中幼红细胞增多,可见双核及多核幼红细胞。电镜检查可见部分幼红细胞有双层胞浆膜。Ham 试验阳性。
感染所致溶血性贫血	病原体直接作用于红细胞的结果,常见致病菌包括产气荚膜杆菌、溶血性球菌、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等,临床特点为感染原发病的表现同时伴贫血、黄疸等。

注 HUS:溶血尿毒综合征;TTP:血栓性血小板减少性紫癜

表 2 国际指南更新版临床分型^[11]

分类	血管内溶血的速率	骨髓	流式细胞术
经典型	LDH 显著增高伴阵发性肉眼可见血红蛋白尿	增生活跃伴红系造血旺盛或出现轻微形态异常	GPI-中性粒细胞 > 50%
合并其他骨髓衰竭性疾病	轻度(常伴溶血生化指标的轻度异常)	同时伴有骨髓衰竭证据(AA/MDS/MF)	GPI-中性粒细胞 < 50%
亚临床型	无血管内溶血的临床或生化证据	同时伴有骨髓衰竭证据(AA/MDS/MF)	使用高敏感的流式细胞检测手段可见 < 10%的 GPI-中性粒细胞

注 LDH:乳酸脱氢酶;GPI:糖基磷脂酰肌醇;AA:再生障碍性贫血;MDS:骨髓增生异常综合征;MF:骨髓纤维化

(二)补体通路抑制剂治疗

1. 治疗指征及时机:补体通路抑制剂被批准用于粒细胞和(或)单核细胞 PNH 克隆 > 10% 并伴有严重 IVH,即 LDH > 1.5 倍正常上限(ULN)的 PNH 患者,同时伴有终末器官损害的证据,包括:①贫血伴相关症状(伴或不伴输血依赖);②与 PNH 相关的血栓形成(静脉或动脉);③其他病理原因无法解释的肺动脉高压、肾功能不全、呼吸困难、腹痛等;④PNH 合并妊娠患者^[10-11,13-14,17]。

2. 补体抑制剂的选择及用法:

(1)重组人源型抗补体蛋白 C5 单克隆抗体:

①依库珠单抗:依库珠单抗通过减少慢性溶血,显著减少血栓事件,同时改善 PNH 患者的肾功能、呼吸困难,减少输血,实现疲劳减轻和健康相关的生活质量改善,最终延长 PNH 患者的寿命,实现生存获益。国际 PNH 登记研究(NCT01374360)(真实世界研究)显示,接受依库珠单抗治疗的患者与从未接受治疗的患者相比,20 年的预估生存率分别为 82% 和 69%,依库珠单抗治疗高疾病活动度(High disease activity, HDA)患者获益比非 HDA 患者更显著^[22]。依库珠单抗于 2023 年 11 月 12 日被中

国国家药品监督管理局(NMPA)批准治疗儿童及成人 PNH 患者,用药之始应充分告知患者永久性、持续性治疗的必要性。首先推荐的依库珠单抗维持剂量是固定的(每 2 周 900 mg),而不是基于体重或体表面积。部分患者在 14 d 治疗周期结束时可能表现出突破性血管内溶血(BTH),即 LDH 升高和溶血症状的进展,这种情况下可通过将治疗周期缩短至 13 d 或 12 d,或增加依库珠单抗的维持剂量改善^[23]。依库珠单抗可以用于儿童、妊娠以及哺乳期患者。近端补体抑制剂使用中发生 BTH,使用 C5 单抗等远端补体抑制剂挽救治疗。

②可伐利单抗:作为一种序贯单克隆抗体回收技术(SMART)抗体,可伐利单抗可快速持续控制 IVH,维持血红蛋白稳定,降低输血需求,总体耐受性良好,治疗期间 BTH 发生率低^[24]。该药由于其作用靶点不同于依库珠单抗,能克服补体 C5 多态性问题^[25]。2024 年 2 月 NMPA 批准可伐利单抗用于未接受过补体抑制剂治疗的成人和青少年(≥12 岁)PNH 患者。

③其他 C5 补体抑制剂: Ravulizumab (ALXN1210)作为新型、长效抗 C5 单克隆抗体,其

作用靶点和依库珠单抗完全一样,不能克服补体 C5 多态性问题。于 2018 年 12 月被 FDA 批准用于未经依库珠单抗治疗的成人、青少年和儿童 PNH(体重 ≥ 10 kg)患者和(或)高疾病活动度且经依库珠单抗治疗至少 6 个月后处于疾病稳定的 PNH 患者^[26-27],目前国内尚未上市。

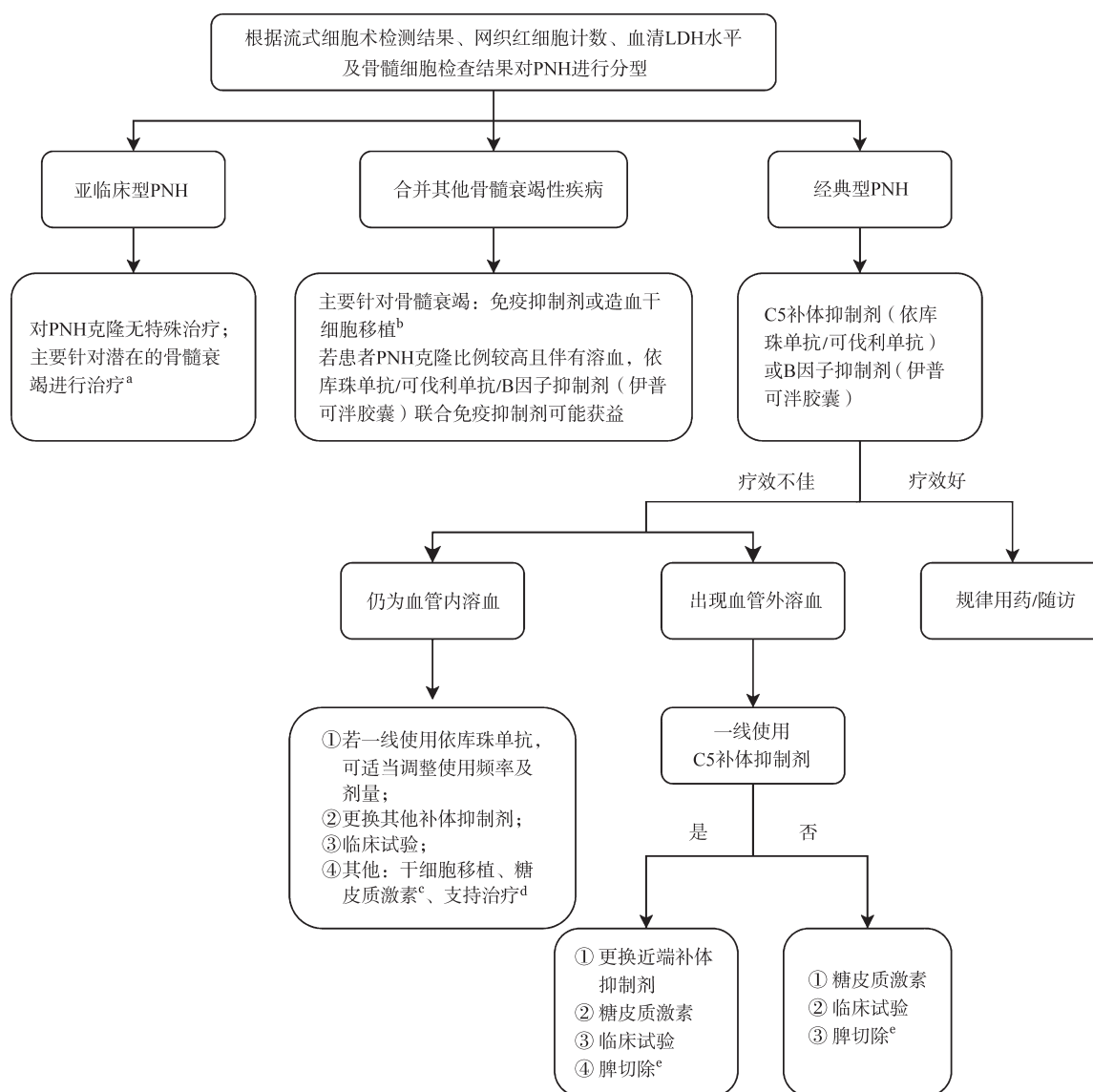
(2) B 因子抑制剂:

盐酸伊普可泮胶囊(Iptacopan)作为一种靶向 B 因子的近端补体抑制剂,可选择性抑制旁途径,同时使凝集素途径和经典途径的直接信号传导保持完整,以控制末端补体介导的 IVH 及 C3b 介导的血管外溶血(EVH)^[28]。于 2023 年 12 月被美国 FDA

批准治疗初治及对 C5 抑制剂疗效不佳的成人 PNH 患者;2024 年 4 月被中国 NMPA 批准治疗未接受过补体抑制剂治疗的成人 PNH 患者,推荐剂量为 200 mg,口服,每日 2 次,如果漏服 1 剂或多剂,建议患者应尽快补服 1 剂(即使与下一次计划给药时间很接近),然后恢复常规给药方案。

(3) C3 补体抑制剂:

新型抗 C5 药物本质上不能满足 C3 介导的 EVH 的临床需求,针对 C3 或替代途径(AP)的新型口服抗补体抑制剂逐渐问世,对未经治疗的 PNH 患者或对补体 C5 抑制剂无效或仅部分应答的患者显示出良好效果^[29-30]。Pegetacoplan 可控制 C5 介导的



注 ^a 部分研究提示患者对免疫抑制剂治疗效果好;^b 造血干细胞移植可消除 PNH 克隆,但免疫抑制治疗对 PNH 克隆大小无明显影响;
^c 由于 C3 调理素沉积导致血管外溶血时可考虑应用;^d 包括成分输血、促造血治疗;^e 脾大可尝试脾切除,同时应考虑血栓形成问题

图1 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)治疗流程图

IVH, 并预防 C3 介导的 EVH, 于 2021 年 5 月被美国 FDA 批准治疗成人 PNH 患者及对 C5 抑制剂不耐受的 PNH 患者^[31]。目前国内尚未上市。

(4) 其他补体抑制剂:

其他 C5 补体抑制剂 (Tesidolumab、Zilucoplan、Pozelimab、Coversin、CAN106 等), C3 补体抑制剂 (ALXN-1102、APL-9、ARO-C3 等), D 因子抑制剂 (Vemircopan、BCX9930) 的相关临床试验正在开展中^[32-35]。

3. 感染的预防及治疗:

(1) 疫苗接种: 补体抑制增加了脑膜炎球菌 (奈瑟球菌) 感染的风险, 所有患者均须在接受补体抑制剂治疗之前至少 2 周进行疫苗接种, 以降低感染风险, 且每 3 年重复接种 1 次。疫苗接种未满 2 周因病情危重急需接受补体抑制剂治疗者, 建议从补体抑制剂治疗开始至第 2 剂脑膜炎球菌疫苗接种后 15 d 采用抗生素治疗 (青霉素或阿莫西林; 红霉素或环丙沙星) 预防脑膜炎球菌感染, 单抗治疗本身无需终身抗生素预防, 除非针对疑似感染的早期管理。建议 PNH 患者接种新型冠状病毒疫苗, 即使接种后的炎症反应可能导致 BTH, 风险收益比仍建议接种。为了降低疫苗引发溶血的风险, 疫苗接种时间应尽可能接近单抗治疗时间 (补体抑制剂治疗后的第 1 周内), 疫苗接种后第 1 周应密切监测临床相关症状, 加强患者宣教^[36]。

(2) 突破性感染的治疗: 如果 PNH 患者出现发热等症状, 建议立即由医疗专业人员对其进行检查。如果怀疑脑膜炎球菌感染, 建议立即使用第三代头孢菌素 (非中性粒细胞减少型) 或美罗培南 (中性粒细胞减少型), 同时应紧急联系为患者提供诊疗的 PNH 团队。当 PNH 患者出现突破性感染相关并发症时, 不建议停止抗补体治疗^[37]。

4. EVH 的处理: C5 补体抑制剂治疗期间, 若出现持续贫血加重还需警惕红细胞 C3 沉积增加导致的 EVH, 此时需完善溶血相关指标、Coombs 试验、腹部 B 超等检查进行鉴别诊断。出现补体 C5 抑制剂相关 EVH, 可尝试以下治疗方法: ①近端补体抑制剂; ②糖皮质激素; ③临床试验; ④脾大可尝试脾切除, 同时应考虑血栓形成问题^[22-23]。

(三) 免疫抑制剂和促造血治疗

合并骨髓衰竭的患者可以给予环孢素 A (CsA), 甚至联合抗胸腺/淋巴细胞免疫球蛋白 (ATG/ALG) 治疗。同时, 也可联合雄性激素 (如司坦唑醇、丙酸睾酮、达那唑等) 和粒细胞集落刺激因

子、EPO 等促造血治疗。

(四) allo-HSCT

1. 适应证: allo-HSCT 是目前 PNH 的唯一潜在治愈方法。但 PNH 作为良性克隆性疾病, 补体抑制剂已在国内上市使用, 可使 PNH 患者取得与正常人群相当的生存期, 对照较高的移植相关风险, 补体抑制剂时代是否需要 allo-HSCT 治疗 PNH, 尚需依据患者的实际病情及各中心的移植经验充分评估风险及获益。补体抑制剂时代, PNH 移植适应证包括: ①补体抑制剂治疗失败; ②PNH 合并重型/难治型骨髓衰竭; ③补体抑制剂不可及的严重经典型 PNH; ④PNH 演变的 MDS、急性髓系白血病患者。PNH allo-HSCT 治疗后, 建议每 3 个月进行 1 次随访, 直至 PNH 克隆检测不出, 以后每年检查溶血相关指标^[10,13-14]。

2. 供者的选择: 以常规供者选择顺序 (HLA 相合同胞、HLA 相合无关、单倍体相合) 确定供者。

3. 预处理方案和移植物抗宿主病 (GVHD) 预防: 同胞全相合移植以氟达拉滨 (Flu)、环磷酰胺 (Cy) 联合 ATG 作为预处理方案, CsA 预防 GVHD。无关供者及单倍体移植以白消安 (Bu)、Cy 联合 ATG 作为预处理方案, 使用 CsA+霉酚酸酯 (MMF)+短程甲氨蝶呤 (MTX) 预防 GVHD^[38]。到目前为止, 国内外对于 PNH 预处理及 GVHD 预防方案尚无统一、明确推荐 (尤其是替代供者移植), 真实世界中各中心所用方案不尽相同。

(五) 其他对症、支持及探索性治疗

1. 支持治疗: 长期血红蛋白尿可导致缺铁, 补铁治疗可使活性氧产生, 易诱发血红蛋白尿, 故确定缺铁后应从小剂量开始补铁治疗, 为常规剂量的 1/3~1/10, 出现溶血加重者应立即停用。其他对症支持治疗包括红细胞、血小板输注及抗感染治疗。

2. 类固醇激素: 肾上腺糖皮质激素可以保护 PNH 克隆、减少补体攻击和破坏, 减轻溶血症状, 缓解率达 60% 以上^[39]。当发生急性溶血发作时, 无可及补体抑制剂时可予肾上腺糖皮质激素 (如泼尼松 0.25~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 为避免长期应用的不良反应, 应酌情短周期使用), 辅以细胞膜稳定剂 (维生素 E)、叶酸、抗凝及碱性药物 (如碳酸氢钠) 治疗, 对多数初诊患者能减轻溶血发作、稳定病情, 但不建议糖皮质激素用于维持治疗^[40]。

3. 减低剂量化疗: 无补体抑制剂可及或其他原因导致无法使用补体抑制剂或 allo-HSCT 的情况下, 针对反复发作的经典型 PNH 患者, 溶血严重且

支持治疗无效时,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;应重用造血因子以促进正常克隆恢复^[41-42]。

(六)并发症的风险评估、治疗及管理

1. 并发症的风险评估:疾病本身严重程度的判断对于并发症的风险评估至关重要,欧洲药品管理局(European Medicine Agency, EMA)基于 PNH 患者血清 LDH 水平及临床症状定义了 HDA:与溶血相关的 LDH 升高 ≥ 1.5 ULN,并且同时存在至少 1 种或多种相关症状:包括虚弱、疲劳、血红蛋白尿、腹痛、呼吸困难、贫血(HGB < 100 g/L),主要血管事件(如血栓形成),吞咽困难或勃起功能障碍^[43]。国际 PNH 登记研究(NCT01374360)显示每个 HDA 队列的患者百分比与血清 LDH 水平以及 PNH 克隆大小成正比,即血清 LDH 升高 ≥ 1.5 ULN、GPI 缺失粒细胞克隆数越大,存在 HDA 可能性越大。相比于无 HDA 的 PNH 患者,HDA-PNH 患者的血栓栓塞风险升高了 2.07 倍,且在 LDH ≥ 1.5 ULN 的基础上,HDA 标准症状越多,血栓栓塞风险越高,因此 HDA 患者尤其 HDA 症状多的患者预后更差^[44]。

2. 并发症治疗及管理:

(1)血栓:

①预防:对于未应用补体抑制剂且粒细胞克隆 $> 50\%$ 、D-二聚体升高、妊娠、围手术期状况和其他相关的血栓危险因素的患者,如果没有已知的抗凝禁忌证,可酌情应用低分子肝素或华法林进行一级预防。阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物不能有效减少血栓形成风险,且 PNH 伴血小板减少患者易增加出血风险,不建议使用。在已经发生过与 PNH 相关的血栓栓塞事件的患者中,补体抑制剂可及时,建议使用补体抑制剂进行二级预防^[45-46]。

②治疗:PNH 合并血栓形成患者应酌情应用溶栓和取栓治疗,考虑 PNH 经常合并血小板减少,故血栓形成后,在抗凝、溶栓及出血之间需要权衡利弊。血栓形成的急性期用药首先考虑肝素或低分子量肝素(LMWH),后应用维生素 K 依赖性凝血因子拮抗剂。与普通肝素相比,LMWH 生物利用度高,半衰期长,抗栓作用强、出血发生率低,故 LMWH 更合适。血浆制品含有高水平补体,由于补体阻断作用的丧失,会导致血栓形成和溶血的风险

增加,故除紧急情况外,应用补体抑制剂的患者不应接受血浆制品,应用血浆制品的患者需立即追加补体抑制剂剂量。补体抑制剂可及时,应尽快应用以防止进一步血栓形成,如果血栓症状缓解,且患者在补体抑制剂的作用下溶血症状得到良好控制(LDH 升高 ≤ 1.5 ULN),建议停止抗凝治疗^[14,16-17,47-48]。

(2)肾损伤:PNH 合并肾损伤是一种常被忽略或低估的临床特征,首先应提高临床医师对 PNH 患者肾损伤的认知,及时精确定义和准确判断肾损伤的分期,必要时肾科医师会诊、共同诊治。为了预防慢性肾衰竭(CRF),当补体抑制剂不可及时,应强调支持性措施,如补充铁或叶酸、定期输血和外源性 EPO。急性肾损伤(AKI)的紧急处理包括液体复苏、支持性护理和必要时的血液透析;急性溶血发作时,需要紧急输血和给予糖皮质激素,采用水化、碱化、利尿等对症支持治疗,减轻肾前性因素对肾脏的损害,延缓肾功能恶化。同时行腹部超声及 MRI 检查排除肾静脉血栓形成。肾功能不全患者应用补体抑制剂是安全且耐受性良好的,尤其是在出现肾功能不全的早期即应开始应用^[49]。

(3)合并妊娠:PNH 患者妊娠期间,IVH 发作更频繁,血栓栓塞并发症及母婴死亡率风险增加,依库珠单抗治疗前时期,PNH 孕产妇和胎儿死亡率分别为 $8\% \sim 12\%$ 和 $4\% \sim 7\%$,因此所有妊娠的 PNH 患者都需要接受依库珠单抗治疗^[50]。对于低疾病活动性患者,建议在妊娠前开始接受依库珠单抗治疗,持续治疗至妊娠结束及产后至少 3 个月,通过再次进行疾病风险评估做出是否可以终止治疗的决定。妊娠晚期和发生 BTH 的情况下,可考虑增加依库珠单抗的剂量。所有 PNH 粒细胞克隆超过 10% 的妊娠患者如没有抗凝治疗禁忌,建议在整个妊娠期间和产后 3 个月内使用 LMWH 进行治疗性抗凝治疗。妊娠期间有 PNH 克隆扩增的风险,如果目前没有接受依库珠单抗治疗,建议每 2 个月监测 PNH 克隆变化^[47,51]。即使依库珠单抗治疗可使 PNH 妊娠患者获益,该类患者仍需高度重视,强烈建议成立包括血液学家、妇产科专家及其他相关学科专家的多学科团队共同参与治疗和管理。

(七)儿童 PNH 治疗

1. 补体通路抑制剂:依库珠单抗和 Ravulizumab 均被 FDA 批准用于治疗儿童和青少年 PNH,适应证为出现 IVH 性贫血、慢性疲劳、疼痛、呼吸困难,伴有或不伴有血栓形成的 PNH 患者。通过调整的基于体重的给药剂量已在儿童 PNH 患者中证实该

方案有充分的补体抑制作用,而无药物累积^[52-53]。脑膜炎球菌免疫方面,儿童PNH的研究比较少,目前尚没有脑膜炎球菌疾病发生的报道。鉴于成人PNH脑膜炎球菌感染的风险评估,建议所有儿童和青少年PNH患者在依库珠单抗和Ravulizumab治疗情况下,除了接种疫苗外,还要进行青霉素预防。此外,还需警惕淋病奈瑟菌感染,故需对患者进行安全性行为教育^[54]。

2. allo-HSCT: 儿童PNH患者allo-HSCT的应用取决于PNH的分型、是否有并发症以及骨髓衰竭的程度,推荐儿童PNH合并骨髓衰竭的患者可行allo-HSCT治疗。目前,关于儿童移植治疗的最佳时机、预处理方案的选择、供者选择以及补体通路抑制剂对移植建议的影响等问题尚未得到充分确定。

3. 免疫抑制治疗: 针对儿童PNH合并骨髓衰竭的患者,适合移植但缺乏HLA相合供者,可选择糖皮质激素、环孢素A、雄激素和ATG治疗。在有经验的移植中心并得到家属充分理解知情的情况下可以考虑替代供者移植。

(八) 疗效标准

1. 国内PNH疗效标准^[55]:

- (1) 近期临床痊愈: 1年无血红蛋白尿发作,不需输血,血常规(包括网织红细胞)恢复正常。
- (2) 近期临床缓解: 1年无血红蛋白尿,不需输血,血红蛋白恢复正常。
- (3) 近期明显进步: 按观察前后的病情分级,凡血红蛋白尿发作频度、贫血严重程度、骨髓增生状况中任何一项进步两级者为明显进步。
- (4) 近期进步: 病情分级中任何一项检查有进步者。
- (5) 无效: 病情无变化或有恶化。

如果观察期≥5年者可去除近期两字。判断治疗效果时须排除病情的自然波动。

2. 补体抑制剂治疗PNH疗效标准详见表3^[17]。

(九) 随访

1. PNH患者应注重贫血、血栓、感染等相关症状的自我监测: 例如疲劳、尿色改变、呼吸困难、疼痛、水肿、发热、勃起功能障碍等,有上述症状发生建议及时就医。PNH患者应用补体抑制剂治疗会增加感染的概率,需接种相关疫苗;一旦合并感染,应积极寻找感染灶和病原体,并给予针对性抗感染治疗。

2. 应用补体抑制剂治疗患者: 应定期监测下列主要参数,包括: ①血细胞分析、网织红细胞绝对值/百分比、血清LDH和胆红素指标: 前3个月每月检测1次,后改为3个月1次。②肾功能、电解质和铁代谢指标(转铁蛋白饱和度、铁蛋白): 每3个月1次。③输血史信息: 每6个月1次。④叶酸和维生素B₁₂水平: 如果存在叶酸/维生素B₁₂缺乏的情况,建议每年检测1次。⑤PNH克隆比例: 主要针对病情稳定的PNH患者,前两年每3~6个月1次,此后每年1次^[17]。⑥补体活性: 检测血浆中游离C5水平可用作末端补体活性的生物标志物;流式细胞术或Coombs试验检测C5抑制剂治疗后红细胞膜表面C3片段沉积可作为EVH评价指标。

3. allo-HSCT患者: 建议移植后定期监测血细胞分析、溶血相关指标及PNH克隆变化,同时注意监测GVHD及感染症状;需动态复查骨髓穿刺(移植后14 d、28 d、42 d、2个月、3个月、6个月、12个月、24个月、36个月),包括形态学、DNA短串联重复序列(STR)、供受者性别不同者还需检测染色体及FISH等项目^[15,56]。

表3 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)疗效标准

分类	输血频率	HGB水平	溶血指标和BTH发作
完全缓解	无	恢复正常 ^a	LDH升高≤1.5 ULN、ARC≤150 000/μl且无BTH发生
显著缓解	无	恢复正常 ^a	LDH升高>1.5 ULN和(或)ARC>150 000/μl,存在亚临床BTH
良好缓解	无	男性100 g/L≤HGB<130 g/L、 女性100 g/L≤HGB<120 g/L	LDH和ARC均升高,存在亚临床BTH
部分缓解	无或偶尔(每6个月≤2次)	80 g/L≤HGB<100 g/L	—
微小缓解 ^b	无或偶尔(每6个月≤2次)	HGB<80 g/L	—
	每6个月输血3~6次	HGB<100 g/L	—
	输血减少≥50%	HGB<100 g/L	—
无效 ^b	每6个月输血>6次	HGB<100 g/L	—

注 ARC:网织红细胞绝对值,ULN:正常范围上限,BTH:突破性溶血;—:不适用。^a HGB恢复正常指男性≥130 g/L、女性≥120 g/L;^b 对于不接受红细胞输注的患者,可以根据60 g/L≤HGB<80 g/L定义微小缓解,HGB<60 g/L定义无效

4. 其他确诊 PNH 患者: 应常规监测溶血指标及 PNH 克隆变化。若病情稳定, 可每年监测 1 次, 同时监测是否有血栓并发症发生; 出现任何临床或血液学参数变化时应缩短监测间隔, 建议每月监测溶血指标及 PNH 克隆比例; 亚临床型及合并其他骨髓衰竭性疾病患者, 建议每 3 个月监测溶血指标、PNH 克隆比例变化以及骨髓造血功能及免疫功能的恢复情况。

(执笔: 付蓉、李莉娟)

参与指南讨论的专家(按照姓氏笔画排序): 马艳萍(山西医科大学第二附属医院); 王化泉(天津医科大学总医院); 王顺清(广州市第一人民医院); 王荷花(中山大学附属第一医院); 文钦(陆军军医大学第二附属医院); 田发青(深圳龙岗区人民医院); 付蓉(天津医科大学总医院); 任金海(河北医科大学第二附属医院); 刘红(南通大学附属医院); 刘辉(北京医院); 刘立民(苏州大学第一附属医院); 刘惠(天津医科大学总医院); 刘容容(广西医科大学第一附属医院); 李莉娟(兰州大学第二医院); 李静(西安交通大学第一附属医院); 李燕(新疆维吾尔自治区人民医院); 李文倩(青海省人民医院); 李德鹏(徐州医科大学附属医院); 李丽燕(天津医科大学总医院); 邵宗鸿(天津医科大学总医院); 何川(四川大学华西医院); 何广胜(江苏省人民医院); 佟红艳(浙江大学附属第一医院); 张连生(兰州大学第二医院); 张凤奎(中国医学科学院血液病医院); 张莉(中国医学科学院血液病医院); 陈彤(复旦大学附属华山医院); 杨岩(吉林大学第一医院); 苗瞄(苏州大学附属第一医院); 林圣云(浙江省中医院); 林丽娥(海南省人民医院); 郑波(宁夏医科大学总医院); 郑以州(中国医学科学院血液病医院); 孟凡凯(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 赵明峰(天津市第一中心医院); 施均(中国医学科学院血液病医院); 姜中兴(郑州大学附属第一医院); 洪梅(华中科技大学同济医学院附属协和医院); 祝亮方(福建医科大学附属协和医院); 贾晋松(北京大学人民医院); 徐雅靖(中南大学湘雅医院); 高晓宁(解放军总医院); 高素君(吉林大学第一医院); 黄健(浙江大学附属第一医院); 常春康(上海市第六人民医院); 常红(四川大学华西医院); 董宝侠(上海市第一人民医院); 韩冰(北京协和医院); 曾云(昆明医科大学第一附属医院); 雷美清(海口市人民医院); 戴敏(南方医科大学南方医院)

参考文献

- [1] Cançado RD, Araújo A, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2021, 43(3):341-348. DOI: 10.1016/j.htct.2020.06.006.
- [2] 赵秀兰, 殷晓华, 张丽静. 牡丹江地区 10 年阵发性睡眠性血红蛋白尿症流行病学调查分析[J]. 牡丹江医学院学报, 1997, 18(3): 5-7. DOI: 10.13799/j.cnki.mdjxyxb.1997.03.003. Zhao XL, Yin XH, Zhang LJ. Epidemiological Survey and Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Mudanjiang over 10 Years[J]. J Mudanjiang Med University, 1997, 18(3): 5-7. DOI: 10.13799/j.cnki.mdjxyxb.1997.03.003.
- [3] Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 3 - data analysis, reporting and case studies[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2018, 94(1):49-66. DOI: 10.1002/cyto.b.21609.
- [4] 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.
- [5] Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 - clinical utility[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2018, 94(1):16-22. DOI: 10.1002/cyto.b.21608.
- [6] Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2018, 94(1):23-48. DOI: 10.1002/cyto.b.21610.
- [7] Oldaker T, Whitby L, Saber M, et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 4 - assay validation and quality assurance [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2018, 94(1):67-81. DOI: 10.1002/cyto.b.21615.
- [8] Bahrour S, Lakhal FB, ElBorgi W, et al. [Contribution and limits of CD157 in the detection of the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone: a case report] [J]. Ann Biol Clin (Paris), 2021, 79(4):356-360. DOI: 10.1684/abc.2021.1663.
- [9] 中国生物工程学会细胞分析专业委员会, 中国免疫学会血液免疫分会临床流式细胞术学组, 中华医学会血液学分会红细胞学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症流式细胞术检测中国专家共识(2021 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4):281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.003. Cell Analysis Committee, Chinese Society of Biotechnology; Clinical Flow Cytometry Group, Blood Immune Committee, Chinese Society of Immunology; Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria detection via flow cytometry (2021) [J]. Chin J Hematol, 2021, 42(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.003.
- [10] Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al. PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines[J]. Am J Blood Res, 2016, 6(2):19-27.
- [11] 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.
- [12] Du Y, Yang Y, Yang C, et al. Clinical characteristics of 512 eculizumab-naïve paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in China: a single-center observational study [J]. Hematology, 2022, 27(1):113-121. DOI: 10.1080/16078454.2021.2022849.

- [13] Risitano AM, Peffault de Latour R. How we treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future [J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(2):288-303. DOI: 10.1111/bjh.17753.
- [14] Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2021, 137(10): 1304-1309. DOI: 10.1182/blood.2019003812.
- [15] Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(1):36-52. DOI: 10.1111/ejh.13176.
- [16] Devos T, Meers S, Boeckx N, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(6):737-749. DOI: 10.1111/ejh.13166.
- [17] Szlendak U, Budziszewska B, Szychalska J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2022, 132(6):16271 [pii]. DOI: 10.20452/pamw.16271.
- [18] Devalet B, Mullier F, Chatelain B, et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95(3):190-198. DOI: 10.1111/ejh.12543.
- [19] 国家卫生健康委. 中国罕见病诊疗指南(2019年版)[S]. 2019: 547-554. https://www.gov.cn/fuwu/2019-02/28/content_5369203.htm
National Health Commission. China's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Rare Diseases (2019)[S]. 2019: 547-554. https://www.gov.cn/fuwu/2019-02/28/content_5369203.htm
- [20] 付蓉. 我如何诊治阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(11): 887-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.002.
Fu R. How I diagnose and treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Chin J Hematol*, 2018, 39(11): 887-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.002.
- [21] 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.
- [22] Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW, et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry [J]. *Eur J Haematol*, 2022, 109(3):197-204. DOI: 10.1111/ejh.13773.
- [23] Berzuini A, Montanelli F, Prati D. Hemolytic anemia after eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10):993-994. DOI: 10.1056/NEJMc1005108.
- [24] Liu H, Xia L, Weng J, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(9):1407-1414. DOI: 10.1002/ajh.26998.
- [25] Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2020, 135(12): 912-920. DOI: 10.1182/blood.2019003399.
- [26] Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study [J]. *Blood*, 2019, 133(6):540-549. DOI: 10.1182/blood-2018-09-876805.
- [27] Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: the 301 study [J]. *Blood*, 2019, 133(6):530-539. DOI: 10.1182/blood-2018-09-876136.
- [28] Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(11):994-1008. DOI: 10.1056/NEJMoa2308695.
- [29] Gavrilaki E, de Latour RP, Risitano AM. Advancing therapeutic complement inhibition in hematologic diseases: PNH and beyond [J]. *Blood*, 2022, 139(25):3571-3582. DOI: 10.1182/blood.2021012860.
- [30] Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11):1028-1037. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073.
- [31] Wong R. Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13: 2040620722114673. DOI: 10.1177/2040620722114673.
- [32] Schols S, Nunn MA, Mackie I, et al. Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement C5 inhibitor coversin (nomacopan) [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(2):334-337. DOI: 10.1111/bjh.16305.
- [33] Versino F, Fattizzo B. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From biology to therapy [J]. *Int J Lab Hematol*, 2024, 46 Suppl 1:43-54. DOI: 10.1111/ijlh.14281.
- [34] Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E, et al. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target [J]. *Immunol Rev*, 2023, 313(1):262-278. DOI: 10.1111/imr.13137.
- [35] Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(5): 395-406. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7.
- [36] Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, et al. Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: Unmet clinical needs [J]. *Blood Rev*, 2023, 58: 101013. DOI: 10.1016/j.blre.2022.101013.
- [37] Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(4):319-329. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000279.
- [38] 刘立民, 周惠芬, 汪清源, 等. 单倍型与同胞全相合造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症疗效比较 [J]. *中华血液学杂志*

- 学杂志, 2019, 40(4): 306-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.008.
- Liu LM, Zhou HF, Wang QY, et al. Comparison of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and matched-sibling donor transplantation for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Chin J Hematol, 2019, 40(4): 306-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.008.
- [39] Fu R, Li L, Li L, et al. Analysis of clinical characteristics of 92 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single institution experience in China [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(1): e23008. DOI: 10.1002/jcla.23008.
- [40] 杨慧, 徐丹, 徐金格, 等. 糖皮质激素维持治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症疗效研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(7): 560-566. DOI: 10.19538/j.nk2023070107.
- Yang H, Xu D, Xu JG, et al. Efficacy of glucocorticoid maintenance therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Chin J Practical Int Med, 2023, 43(7): 560-566. DOI: 10.19538/j.nk2023070107.
- [41] 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, 2000, 20(10): 607-609. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2000.10.013.
- Shao ZH, Zhao MF, Li K, et al. Outcome of low dose combined chemotherapy in refractory and relapsed paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients [J]. Chin J Practical Int Med, 2000, 20(10): 607-609. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2000.10.013.
- [42] Li L, Liu H, Wang H, et al. Clinical observation of low-dose combination chemotherapy in refractory/recurrent paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients: A single-center retrospective analysis [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(2): e24239. DOI: 10.1002/jcla.24239.
- [43] Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry [J]. Ann Hematol, 2020, 99(7): 1505-1514. DOI: 10.1007/s00277-020-04052-z.
- [44] Höchsmann B, Peffault de Latour R, Hill A, et al. Risk factors for thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a nested case-control study in the International PNH Registry [J]. Ann Hematol, 2023, 102(11): 2979-2988. DOI: 10.1007/s00277-023-05402-3.
- [45] Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [J]. Blood, 2003, 102(10): 3587-3591. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0009.
- [46] Fu R, Meng Y, Wang Y, et al. The dysfunction of platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Thromb Res, 2016, 148: 50-55. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.012.
- [47] 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.
- [48] Chen Y, Meng X, Wang Y, et al. Several implications for the pathogenesis and treatment of thrombosis in PNH patients according to multiomics analysis [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 129. DOI: 10.1186/s12967-024-04936-y.
- [49] Kokoris SI, Gavrilaki E, Miari A, et al. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an update on clinical features, pathophysiology and treatment [J]. Hematology, 2018, 23(8): 558-566. DOI: 10.1080/10245332.2018.1444563.
- [50] Danilov AV, Brodsky RA, Craig S, et al. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab [J]. Leuk Res, 2010, 34(5): 566-571. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.10.025.
- [51] Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [J]. N Engl J Med, 2015, 373(11): 1032-1039. DOI: 10.1056/NEJMoal502950.
- [52] Yoo JJ, Chonat S. Evaluating ravulizumab for the treatment of children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Expert Rev Hematol, 2022, 15(5): 385-392. DOI: 10.1080/17474086.2022.2073215.
- [53] van den Heuvel-Eibrink MM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children [J]. Paediatr Drugs, 2007, 9(1): 11-16. DOI: 10.2165/00148581-200709010-00002.
- [54] Graciaa SH, Graciaa DS, Yildirim I, et al. Risk of Disseminated Gonococcal Infections With Terminal Complement Blockade [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2022, 44(2): e493-e495. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002075.
- [55] 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: 51.
- Zhang ZN, Shen T. Diagnostic and Therapeutic Criteria for Hematological Diseases [M]. 3rd Edition, Beijing: Science Press, 2007: 51.
- [56] 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.
- Chen F, Wu D, Tang X, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 18 patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Chin J Hematol, 2015, 36(12): 1005-1010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.005.

(收稿日期: 2024-06-24)

(本文编辑: 刘爽)