

# 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗 中国专家共识(2015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 treatment and diagnosis of acquired pure red cell aplasia (2015)**  
*Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association*  
Corresponding author: Shao Zonghong, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China. Email: shaozonghong@sina.com

为进一步提高我国纯红细胞再生障碍(Pure red cell aplasia, PRCA)的诊治水平,中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组在广泛征求国内多位专家意见的基础上,达成以下我国获得性PRCA诊断与治疗专家共识。

### 一、PRCA定义及发病机制

PRCA是一种以正细胞正色素贫血、网织红细胞减低和骨髓幼红细胞显著减少或缺如为特征的综合征,包括先天性PRCA(Diamond-Blackfan贫血, DBA)和获得性PRCA。

DBA是由核糖体蛋白结构基因突变导致核糖体生物合成异常,为红细胞内源性生成缺陷所致,多在出生后1年内发病,约1/3合并先天畸形。获得性PRCA又可分为原发性和继发性,原发性PRCA可能与自身免疫有关,也可见于白血病前期,大多数为特发性,无确切诱因。继发性PRCA常继发于不同疾病,机制复杂,尚不十分明确(表1)。

### 二、获得性PRCA的诊断建议

#### (一)病史采集

1. 既往基础疾病:感染、结缔组织病、肾功能衰竭、肿瘤、慢性溶血性贫血、胸腺瘤、血液系统肿瘤等。

2. 用药史:氯霉素、氯磺丙脲、硫唑嘌呤、红细胞生成素(EPO)等。

3. 化学品接触史。

表1 获得性纯红细胞再生障碍病因和分类

|                                     |
|-------------------------------------|
| 原发性                                 |
| 特发性                                 |
| 自身免疫性                               |
| 白血病前期                               |
| 继发性                                 |
| 胸腺瘤                                 |
| 血液系统肿瘤                              |
| 慢性淋巴细胞白血病                           |
| 大颗粒淋巴细胞白血病                          |
| 非霍奇金淋巴瘤                             |
| 霍奇金淋巴瘤                              |
| 多发性骨髓瘤                              |
| 巨球蛋白血症                              |
| 慢性髓性白血病                             |
| 骨髓纤维化                               |
| 原发性血小板增多症                           |
| 急性淋巴细胞白血病                           |
| 实体肿瘤                                |
| 病毒、细菌感染                             |
| 细小病毒B19感染                           |
| HIV感染                               |
| 成人T细胞白血病-淋巴瘤病毒感染                    |
| EBV感染                               |
| 肝炎病毒感染                              |
| 腮腺炎病毒感染                             |
| CMV感染                               |
| 致不典型肺炎的各种病原微生物(冠状病毒、支原体、衣原体或军团菌等)感染 |
| 脑膜炎球菌感染                             |
| 链球菌感染                               |
| 利什曼菌感染                              |
| 慢性溶血性贫血                             |
| 结缔组织病                               |
| 甲状腺功能减退症                            |
| 药物和化学品                              |
| 妊娠                                  |
| 严重肾功能衰竭                             |
| 严重营养不良                              |
| 重组红细胞生成素(EPO)治疗产生EPO抗体              |
| 造血干细胞移植                             |
| 放疗                                  |

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.002

通信作者: 邵宗鸿, 天津医科大学总医院血液科, 300052, Email: shaozonghong@sina.com

4. 有无妊娠。
5. 有无营养不良。

## (二) 实验室检查

1. 血常规: 红细胞计数、血红蛋白含量、网织红细胞百分比; 白细胞计数及分类、血小板计数; 血细胞涂片等。

2. 肝肾功能、电解质。

3. 血清 EPO 水平、EPO 抗体检测: EPO 相关 PRCA 患者血清 EPO 水平与贫血程度呈负相关。原发性 PRCA 多与异常免疫有关, 自身抗体作用于定向干细胞或 EPO 受体上, 或原发产生 EPO 的自身抗体。部分患者血清 IgG 水平升高。

4. 结缔组织病相关抗体检测: 至少包括 ANA、ENA、dsDNA、RF、ASO 等筛查。

5. 甲状腺功能检查。

6. 病毒学检测: 包括细小病毒 B19、肝炎病毒、EBV、HIV、成人 T 细胞白血病-淋巴瘤病毒、CMV 等。

7. 血清肿瘤标志物检测: 获得性 PRCA 可继发于血液系统恶性肿瘤及多种实体肿瘤。

8. 铁代谢相关指标测定: 血清铁、总铁结合力、不饱和铁结合力、转铁蛋白及铁蛋白水平。

9. 血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平测定。

10. 溶血相关检查: 酸溶血试验 (Ham 试验) 及抗人球蛋白试验 (Coombs 试验), 尿含铁血黄素试验 (尿 Rous 试验), 锚链蛋白等检测, 以及各种先天性溶血性贫血的相关检查。

11. 骨髓涂片: 分析造血组织增生程度, 粒、红、淋巴细胞形态和各阶段比例, 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。

12. 骨髓细胞组织化学染色: 包括碱性磷酸酶阳性率及积分、有核红细胞糖原染色、铁染色。

13. 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, 以及是否存在异常细胞骨髓浸润、骨髓纤维化等, 如有异常发现必要时行免疫组化染色。

14. 流式细胞术检测: 获得性 PRCA 常继发于其他血液系统疾病, 包括慢性淋巴细胞白血病、大颗粒淋巴细胞白血病 (LGLL)、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓纤维化、原发性血小板增多症、急性淋巴细胞白血病等, 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。

15. T 细胞受体重排、免疫球蛋白重链重排: 排除 T/B 淋巴细胞克隆增殖性疾病。

16. 细胞遗传学检查: G 显带核型分析、必要时做荧光原位杂交 (FISH) 以及遗传性疾病筛查。

17. 分子遗传学检查: 对于 MDS 的各种常见基因突变类型进行检测。

18. 影像学检查: 包括 B 超、CT、磁共振等, 目的在于发现胸腺瘤、血液系统肿瘤及其他实体瘤存在的证据。

## (三) 国内获得性 PRCA 诊断标准

### 1. 临床表现

(1) 有贫血症状和体征, 如心悸、气短、苍白等。

(2) 无出血、无发热。

(3) 无肝脾肿大。

### 2. 实验室检查:

(1) 血常规: 血红蛋白低于正常值 (男性 <120 g/L, 女性 <110 g/L); 网织红细胞 <1%, 绝对值减少; 白细胞计数及血小板计数均在正常范围内 (少数患者可有轻度的白细胞或血小板减少); 白细胞分类正常, 红细胞及血小板形态正常。

(2) 血细胞比容较正常减少。

(3) 红细胞平均体积 (MCV)、红细胞平均血红蛋白量 (MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC) 在正常范围内。

(4) 骨髓象: 骨髓红细胞系统各阶段显著低于正常值。幼稚红细胞应少于 5%, 粒系及巨核系的各阶段在正常范围内。红系严重减少时, 粒系的百分比相对增加, 但各阶段比例正常。个别患者的巨核细胞可以增多, 三系细胞无病态造血, 罕有遗传学异常, 无髓外造血。

(5) Ham 试验及 Coombs 试验阴性, 尿 Rous 试验阴性 (频繁输血者 Rous 试验可阳性), 无 PNH 克隆。血清铁、总铁结合力及铁蛋白可增加。有些患者 IgG 增加。

3. 部分患者有胸腺瘤。有些继发患者发病前有氯霉素或苯等接触史, 有的患者合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮) 或其他血液病 (如慢性淋巴细胞白血病)。

4. 先天性患者发病早, 可伴先天畸形, 父母常为近亲结婚。

5. 个别 MDS 患者以 PRCA 为最初表现, 染色体 (如 5 号染色体) 核型异常。儿童患者应注意与急性淋巴细胞白血病前期鉴别 (该病通常先表现为“急

性红系造血停滞”,2~3个月后发生急性淋巴细胞白血病)。

#### (四)EPO相关PRCA

长期应用重组人EPO(rhEPO)可导致患者体内产生抗EPO抗体,它既针对外源性EPO,也针对内源性EPO,最终导致红细胞生成障碍。其诊断标准为:①rhEPO治疗4周以上,在rhEPO剂量不变或增加的情况下,突然出现血红蛋白每周下降5~10 g/L,或每周需要输注1~2个单位的红细胞才能维持血红蛋白水平;②网织红细胞绝对值 $<10 \times 10^9/L$ ,而白细胞计数及血小板计数正常;③骨髓涂片可见红系严重增生不良,幼红细胞 $<5\%$ ;④抗EPO抗体检测阳性。

#### 三、获得性PRCA的治疗建议

##### (一)治本治疗

##### 1. 免疫抑制治疗:

(1)皮质激素(CS):CS是目前治疗获得性PRCA的首选药物,特别是对于年轻患者,有效率为30%~62%。常用剂量为泼尼松 $0.5 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,至红细胞压积达到35%后逐渐减量至停用。约40%的患者4周见效,80%的患者在停药24个月内复发,但多数复发患者再次应用CS治疗仍然有效。单用CS治疗的获得性PRCA中位生存期为14年。该药常见的不良反应包括肌病、感染、高血糖、骨质疏松、消化道出血。

(2)环孢素(CsA):CsA目前被认为是获得性PRCA(特别是特发性PRCA)的一线治疗。CsA可以提高CS治疗的缓解率,降低复发率,延长无病生存期,减少成分血输注(降低铁过载、溶血、输血相关感染的发生率)。其有效率为65%~87%。由于CsA存在肾毒性,应用时应监测药物浓度和肾功能,剂量原则应个体化。

(3)细胞毒免疫抑制剂:常用的细胞毒免疫抑制剂如环磷酰胺(CTX),用于CsA禁忌或无效患者,继发于LGLL的PRCA,单用有效率为7%~20%,一般与CS联用。在白细胞、血小板允许的情况下,剂量可从小剂量开始,逐渐加量至起效或骨髓抑制发生。起效后开始减量,至红细胞压积恢复正常后3~4个月停用。其常见的不良反应包括骨髓抑制、脱发、消化道症状、出血性膀胱炎、性腺毒性、肝功能损害、第二肿瘤。

(4)抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG):对部分获得性PRCA有效,但价格较贵,可酌情应用。

##### 2. 丙种球蛋白:

丙种球蛋白有免疫调节、中和抗体、抗感染的功效,可用于HIV、细小病毒B19等病毒感染后继发PRCA患者,也可用于应用利妥昔单抗、阿伦单抗、FK506、器官移植治疗后细小病毒B19感染的PRCA患者。大剂量丙种球蛋白冲击治疗可取得较好的疗效,但大多需要反复多疗程输注直至病毒清除。

##### 3. 单克隆抗体:

常用的单克隆抗体包括利妥昔单抗(rituximab)、达利珠单抗(daclizumab)、阿伦单抗(alemtuzumab)。利妥昔单抗为抗CD20单克隆抗体,可选择性地杀灭B细胞,已广泛应用于B细胞淋巴瘤及自身免疫性疾病的治疗。有文献报道该药用于其他药物治疗无效的PRCA,继发于淋巴系统恶性肿瘤的PRCA、ABO血型不合异基因造血干细胞移植后继发PRCA有效,剂量为 $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ 周。达利珠单抗为抗IL-2受体的单克隆抗体。IL-2受体表达在活化T细胞上,阻断IL-2受体可降低T细胞的活化与增殖。其优点为毒性小,患者耐受性好。阿伦单抗为抗CD52单克隆抗体(CD52表达在T和B淋巴细胞表面,抑制后可显著降低淋巴细胞活性),可应用于CS或CsA效果不佳者。

##### 4. 其他治疗:

(1)雄激素:雄激素可以刺激骨髓红系造血,是治疗获得性PRCA的基础用药,可与其他药物联合应用。

(2)脾切除、血浆置换、骨髓移植:有报道提出脾切除、血浆置换、骨髓移植对治疗获得性PRCA有效,但目前应用很少,仅用于其他各种治疗失败的患者。

##### 5. EPO相关PRCA的治疗:

该病一经确诊应立即停用rhEPO,给予输血支持治疗及免疫抑制治疗。首选方案为泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合口服CTX,其次为CsA,持续至抗体转阴。有条件者可行肾移植。

Hematide是一种合成多肽,它是一种EPO受体激动剂,可刺激红系造血,目前用来治疗慢性肾衰竭和肿瘤性贫血。Hematide与抗EPO抗体无交叉反应,因此,有可能用来治疗由抗rhEPO抗体或抗内源性EPO抗体导致的PRCA。

##### (二)病因治疗

1. 胸腺切除术:胸腺瘤患者获得性PRCA的发生率为5%~15%,是继发性PRCA的最常见病因。但对于继发于胸腺瘤的PRCA患者,仅仅切除胸腺是不够的,需要同时进行免疫抑制治疗。常用的药

物包括 CS、CsA、CTX, 其中最佳方案为胸腺切除联合 CsA 治疗。

2. 其他: 对于继发性 PRCA, 要注意去除病因。药物引起的 PRCA, 应立即停用可疑药物; 病毒感染导致的 PRCA, 应给予抗病毒治疗; 恶性肿瘤引起的 PRCA, 应积极治疗原发病。

### (三) 对症及支持治疗

1. 输血: 根据报道, 12% 的获得性 PRCA 具有自限性, 因此, 在发病最初的 1 个月, 可以治疗原发病同时予输血支持治疗, 监测血常规变化, 观察患者红系造血是否有恢复趋势。此外, 输血也是获得性 PRCA 治疗期间的重要支持治疗手段。

2. 抗感染治疗: 获得性 PRCA 患者长期贫血, 长期应用免疫抑制剂, 如 CS、CsA、CTX 等, 容易合并感染, 尤其是真菌及机会致病菌感染, 应根据细菌学证据及药敏结果选择有效的抗生素。应特别注意肺孢子菌肺炎, 可预防性使用磺胺类药物。

3. 祛铁治疗: 获得性 PRCA 患者长期输血导致血清铁蛋白  $>1\ 000\ \mu\text{g/L}$  时, 应给予祛铁治疗。

### 三、获得性 PRCA 的疗效标准

1. 基本治愈: 贫血症状消失, 血红蛋白上升, 男性达到  $120\ \text{g/L}$ , 女性达到  $110\ \text{g/L}$ 。白细胞计数及血小板计数正常。骨髓象恢复正常。停药随访 1 年以上无复发。

2. 缓解: 症状消失。男性血红蛋白达到  $120\ \text{g/L}$ , 女性达到  $110\ \text{g/L}$ 。白细胞计数及血小板计数正常。骨髓象恢复正常。停药随访 3 个月稳定或继续进步。

3. 明显进步: 症状好转, 不输血。血红蛋白较治疗前增加  $30\ \text{g/L}$  以上, 维持 3 个月不下降。

4. 无效: 治疗后血红蛋白不增加, 或增加不到  $30\ \text{g/L}$ 。

执笔: 付蓉

主审: 邵宗鸿、张连生

参加共识讨论的专家(按姓氏笔画排序): 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(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); 孙竞(南方医科大学南方医院); 叶芳(山西医科大学第二医院); 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(北京大学人民医院); 刘红(南通大学附属医院); 刘辉(卫生部北京医院); 刘竞(中南大学湘雅三医院); 刘欣(安徽医科大学附属医院); 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)

(收稿日期: 2015-01-08)

(本文编辑: 刘爽)

## 本刊入围“百种中国杰出学术期刊”

根据中国科学技术信息研究所 2013 年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)统计及中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价结果, 本刊荣获 2013 年“百种中国杰出学术期刊”和“第 3 届中国精品科技期刊和国际化精品科技期刊”, 即“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”。

据《中国科技期刊引证报告》(2014 年版)显示, 本刊综合评价总分位居本学科第一位, 核心总被引频次为 1 510, 核心影响因子 0.837, 较 2012 年度明显增长。

中国科学技术信息研究所每年公布中国科技论文与引文数据库收录的中国科技论文统计源期刊的 20 余个科学计量指标, 在此基础上, 评选百种中国杰出学术期刊。评审过程公开、透明, 评审结果公正、客观, 入围期刊代表中国科技期刊的最高水平。

本刊编辑部