

重组人促红细胞生成素治疗骨髓衰竭性疾病贫血专家共识



中华医学会血液学分会红细胞学组

骨髓衰竭性疾病(bone marrow failure, BMF)是一组由于造血干/祖细胞损伤引起的造血功能不良为主的疾病,其临床表现复杂多样,包括遗传性和获得性两大类。获得性骨髓衰竭疾病主要包括骨髓增生异常综合征(MDS)、再生障碍性贫血(AA)、纯红细胞再生障碍(PRCA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、大颗粒淋巴细胞白血病(LGL)及原发性骨髓纤维化(PMF)等,共同表现为进行性、持续性的骨髓衰竭,大部分患者都会出现难治性贫血。本共识主要介绍重组人促红细胞生成素(rHu EPO)在获得性骨髓衰竭疾病中的治疗应用。

一、BMF 贫血的发病率及危害

1. BMF 贫血的发病率:尽管各种 BMF 发病机制、临床表现及转归不尽相同,贫血仍是 BMF 最常见的临床表现。MDS 是最常见的获得性 BMF,在我国年发病率有升高趋势,临床上 90% 以上的患者在诊断或病程中发生贫血并需要输血或药物支持治疗^[1]。AA 在欧洲和北美的发病率约为 0.2/10 万人,而亚洲的发病率较其高出 2~3 倍,我国的年发病率约 0.74/10 万人,几乎所有的 AA 患者都有不同程度的贫血^[2]。PNH 总体发病率为 0.5~1/10 万人,亚洲发病率高于西方国家^[3],发病高峰年龄为 20~40 岁,贫血几乎在所有患者中出现,是溶血和骨髓衰竭共同作用的结果,部分患者发展为 AA-PNH 综合征。LGL 占北美和欧洲慢性淋巴组织增生性疾病的 2%~5%,亚洲高达 5%~6%^[4],中国医学科学院血液病医院报道 27 例 T 细胞大颗粒淋巴细胞瘤(T-LGL)患者中 88.9% 出现贫血(67% 为 PRCA)^[5]。原发性骨髓纤维化是一种骨髓增殖性肿瘤,年发病率为 0.5~1.5/10 万人^[6],随着纤维化的进展出现骨髓衰竭,50% 以上的患者出现贫

血^[7],需要临床治疗。

2. BMF 贫血的危害:贫血会引起重要脏器出现缺血缺氧性损害,如脑缺氧会导致疲劳、头晕、情绪低落和认知功能受损^[8];贫血对肺和骨骼肌的影响可以降低身体工作能力和运动耐力^[9],表现疲倦和肌肉疲劳、生活质量下降;对心血管系统的损害表现为心悸、胸闷、严重者出现心绞痛,长期贫血还会引起贫血性心脏病,甚至心功能衰竭;贫血患者血液分流至重要器官而引起的肠道灌注减少还可能导致厌食、恶心和吸收不良^[10],从而进一步影响患者的营养状况并加重贫血;贫血降低患者机体免疫力,加剧其他疾病进展,延长化疗患者住院时间,延迟患者手术时间,增加老年患者跌倒骨折风险^[11]等。

在 AA 及低增生性 MDS 等疾病中,贫血是患者的首发以及主要临床表现,严重者依赖输血,成为影响患者生活质量的重要因素。此外,严重贫血会增加低危老年 MDS 患者的死亡风险,贫血诱导的氧化应激还与 MDS 向高危进展以及耐药相关^[12]。

二、输血治疗在 BMF 贫血的现状与挑战

BMF 是病理机制不同的多种骨髓造血低下或衰竭症的临床症候群,各种疾病贫血的程度以及对患者影响不一,治疗与预后亦不同,因而对于贫血的处理需要个体化。红细胞输注与促红细胞生成素(EPO)治疗是改善症状性贫血的主要方法。

红细胞输注在 BMF 患者的支持治疗中起着重要作用。中国再生障碍性贫血诊治共识建议,血红蛋白(Hb) <60 g/L 或伴有明显贫血症状时可给予红细胞输注^[13]。由于不同患者耐受性不同,临床上需要结合患者年龄、心肺代偿反应能力、需氧量改变等情况,考虑放宽红细胞输注指征。

输血治疗存在临床风险,反复多次输血易引起过敏反应、急性溶血反应、同种异体免疫反应、非心源性肺水肿、感染风险等,其中输血后肝炎是输血后常见传染病之一。另外,血源也是目前临床面临的巨大挑战。反复接受输血患者,还会出现铁过载,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.42.004

通信作者:张连生,730030 兰州大学第二医院血液科,Email: zhanglsh@lzu.edu.cn;邵宗鸿,300052 天津医科大学总医院血液科,Email: shaozonghong@sina.com

导致肝脏、心脏等脏器受损,生存期缩短,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)生存率下降^[14]。因此,对于输血依赖患者应定期监测血清铁蛋白(SF)水平、累计输血量及心脏、肝脏等器官功能状态,评价铁过载严重程度,评估祛铁治疗指征。

三、EPO 的生理作用

EPO 是一种高度糖基化的蛋白,胚胎时期主要由肝脏中央静脉周围细胞生成,出生后则主要由肾皮质、肾小管周围间质细胞(如成纤维细胞、内皮细胞等)生成。研究发现其不仅具有促进骨髓造血作用,还有抗炎、抗凋亡、抗氧化应激等一系列作用。EPO 对受体具有高度亲和力,与骨髓红系祖细胞表面的 EPO 受体结合,使受体构象发生改变,通过与 Jak2 激酶的结合,激活信号转导途径,促进骨髓红系集落形成单位扩增和分化,与其他细胞生长因子协同促进细胞增殖与分化,抑制细胞凋亡,增加红细胞数量^[15]。

EPO 于 1977 年首次从 AA 患者的尿液中分离提纯。1985 年 EPO 的 cDNA 被成功克隆后,rHu EPO 逐渐被广泛应用于治疗各类贫血。1998 年国产 rHu EPO 的临床疗效和安全性首次被证实。2002 年国内多中心临床研究表明,rHu EPO 在治疗慢性肾脏病贫血的疗效和安全性均取得了令人满意的结果^[16]。rHu EPO 与内源性 EPO 具有 40% 的相似的碳水化合物结构,仅多糖结构存在差异,体外与体内研究均显示具有与内源性 EPO 相当的生物活性,且半衰期明显延长,约为 130 h,为临床应用带来便利。

四、EPO 在获得性 BMF 中的应用

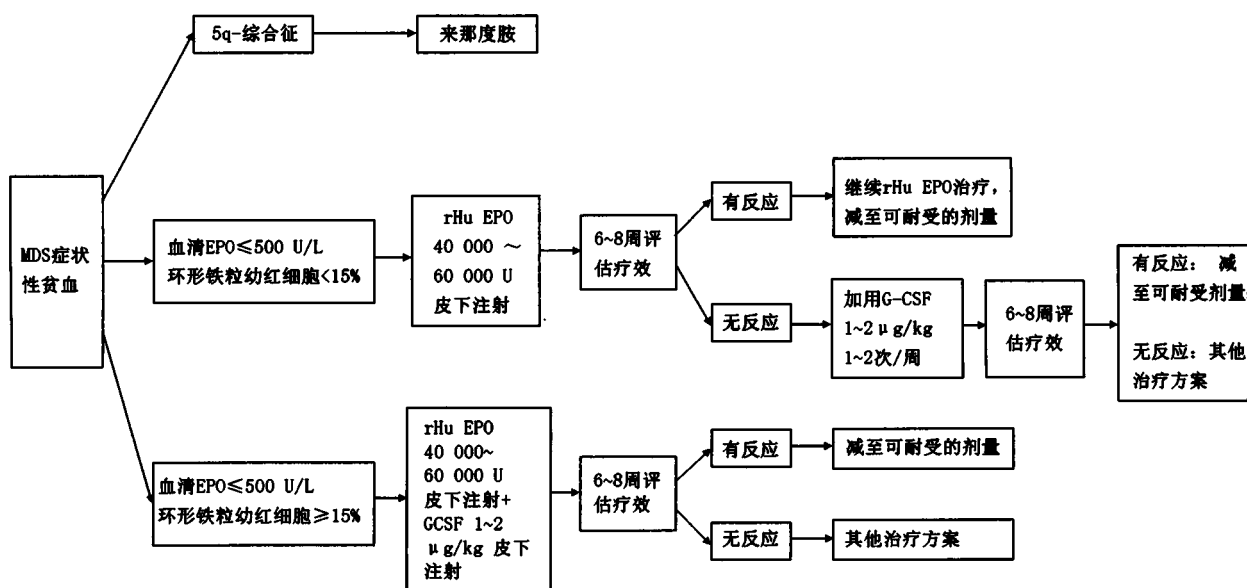
1. rHu EPO 治疗 MDS:MDS 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,特点是髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少、高风险向急性髓系白血病转化。自然病程和预后的差异性很大,治疗宜个体化。应根据 MDS 患者的危险分组,同时结合患者年龄、体能状况、合并症、治疗依从性等进行综合分析,选择适合的治疗方案。迄今为止,allo-HSCT 仍是治愈 MDS 的重要方法。对于国际预后评分系统(IPSS)预后评分为低危和中危-1 的这部分较低危 MDS 患者,当出现症状性贫血时,EPO 是主要选择药物之一。研究表明,EPO 的早期治疗可减少 MDS 患者的输血需求,增加并维持 Hb 水平^[17]。低危 MDS 患者对 EPO 的反应率为 30% ~ 60%,中位反应持续时间约为 2 年^[18]。治疗前应检测血清 EPO 浓度,对于血清 EPO ≤ 500 U/L、红细胞

输注依赖较轻(无或每月 < 2 U)、原始细胞比例正常、正常核型、低 IPSS 积分的 MDS 患者,rHu EPO 治疗反应率更高。rHu EPO 起始剂量为每次 150 U/kg,每周至少三次,最佳的治疗剂量是 40 000 ~ 60 000 U/周^[19]。rHu EPO 的治疗反应通常在 12 周以内,一般治疗 6 ~ 8 周时评估疗效,有效患者可继续使用。Hb 目标值为 120 g/L,当 Hb 明显上升时,可以逐渐减量,以最低有效剂量维持 Hb 水平。

基于 EPO 与粒细胞刺激因子(G-CSF)对骨髓前体细胞有协同作用,二者联合用于 MDS 的临床研究结果也显示,即使以相对较低的剂量 rHu EPO (10 000 U,每周 3 次)联合 G-CSF (300 μg,每周两次),73% 的患者亦可获得治疗反应,而 rHu EPO 单药组只有 40% 的反应率,在 rHu EPO 单药组 8 周无反应者加用 G-CSF 可诱导出 44% 反应率^[20]。因此,在骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼细胞(MDS-RS)患者或 rHu EPO 单药治疗 6 ~ 8 周无反应(Hb 上升 < 15 g/L,或输血依赖未改善)的患者,推荐 rHu EPO 联合 G-CSF 治疗,剂量为 rHu EPO 40 000 ~ 60 000 U/周,G-CSF 根据白细胞计数调节剂量,使白细胞计数维持在 $(6 \sim 10) \times 10^9/L$ (图 1)。

2. rHu EPO 治疗 AA:AA 是一种骨髓造血衰竭综合征,T 淋巴细胞异常活化、功能亢进造成骨髓干细胞损伤是 AA 发病机制的主要因素,因此免疫抑制治疗(IST)和 allo-HSCT 是其主要治疗方法,尤其是对于重型 AA,一旦确诊应尽早进行 IST。国内多名学者研究了 IST 联合造血细胞生长因子(HGF)在重型 AA 患者中的疗效,发现 EPO + / - G-CSF 联合 IST 治疗可以提高重型 AA 的疗效和安全性^[21-22],并推荐作为无 HLA 相合亲缘供者的适龄重型 AA 患者的一线治疗方案,推荐用法和剂量为 rHu EPO 40 000 ~ 60 000 U/周,G-CSF 或粒单巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF) 300 μg/d。此外,对于老年不能耐受 IST 和 HSCT 的患者以及非重型 AA 患者,可尝试雄激素联合 rHu EPO 的治疗,以提高临床疗效。

3. rHu EPO 治疗 PRCA:PRCA 是指因骨髓红系细胞显著减少或缺如导致的一种贫血,分为先天性和获得性,后者又分为原发性与继发性,原发性 PRCA 原因不明,可能与产生针对红系祖细胞或 EPO 的自身抗体及与红细胞生成有关的淋巴细胞功能紊乱相关。引起继发性 PRCA 的主要原因有药物、胸腺瘤及病毒感染,如肝炎病毒,微小病毒 B19 等。针对继发性 PRCA 治疗首先要去除病因,例如停止可疑药物的应用、胸腺瘤的切除以及抗病毒治



注: MDS: 骨髓增生异常综合征; 5q-综合征: 5 号染色体长臂缺失综合征; EPO: 促红细胞生成素; rHu EPO: 重组人促红细胞生成素; G-CSF: 粒细胞刺激因子; 无反应: 治疗 6~8 周时, 血红蛋白上升 < 15 g/L, 或输血依赖未改善; 有反应: 治疗 6~8 周时, 血红蛋白上升明显或输血依赖得到改善

图 1 rHu EPO 在 MDS 症状性贫血治疗中的应用

疗等。对于原发性 PRCA 以及大多数继发性 PRCA 的主要疗法还是 IST, 常用药物有肾上腺糖皮质激素、环孢素 (CsA) 以及环磷酰胺 (CTX) 等。国内有多项观察性研究发现, CSA 联合 EPO 治疗 PRCA 较单纯 IST 效果更明显^[23], 可能是由于 IST 有效抑制了针对红系的免疫应答, 解除了 EPO 受体的抑制, 再补充外源性 EPO 能促进红系造血恢复。因此, 在骨髓红系增生极度低下的 PRCA 患者, 在充分使用 IST 后, 红系恢复仍不明显的患者, 可考虑使用 rHu EPO, 剂量为 3 000 ~ 6 000 U, 每日或隔日应用。

4. rHu EPO 治疗 PNH 相关性贫血: PNH 是一种由于体细胞 Xp22.1 上 PIG-A 基因突变导致的获得性造血干细胞克隆性疾病, 其治疗以保护 PNH 克隆、减少补体攻击和破坏、减轻溶血为目的, 急性发作时可选用糖皮质激素稳定细胞膜, 有效的疾病缓解治疗策略是补体抑制疗法 (依库珠单抗) 和造血干细胞移植。在使用依库珠单抗治疗时, 部分患者贫血会持续存在, 骨髓衰竭是主要原因, 可以适当补充外源性 EPO^[24]。在 PNH 积极治疗后仍然存在严重贫血的患者, 可使用 rHu EPO, 剂量为 4 000 ~ 6 000 U, 每日或隔日皮下注射^[25]。

5. rHu EPO 治疗 LGL 相关性贫血: LGL 是一组以胞质中含有嗜苯胺蓝颗粒的淋巴细胞克隆性增殖为特征的疾病, 外周血表现为大颗粒淋巴细胞持续增多, 并可伴有贫血、中性粒细胞减少及血小板减

少。约 2/3 的患者在疾病过程中出现反复感染、贫血等, 并常伴有自身免疫异常。我国患者合并 LGL 多见, IST 是其一线治疗方案, 当治疗效果不佳时, EPO 可作为辅助用药与 IST 合用, 改善患者贫血^[26]。合并 PRCA 者, rHu EPO 剂量及用法参考 PRCA 中应用。

6. rHu EPO 治疗 PMF 相关性贫血: PMF 是原因不明的骨髓弥漫性纤维组织增生症, 以髓外造血、不同程度的骨质硬化、骨髓干抽、活检证实为纤维组织增生为特征, 逐渐发展为骨髓衰竭, 贫血则是 PMF 伴骨髓衰竭患者的主要表现, 当 Hb < 100 g/L 时应开始针对贫血的治疗。目前用于 PMF 贫血的药物有肾上腺糖皮质激素、雄激素、EPO 和免疫调节剂, 但所有这些药物均有不足之处, 目前尚无前瞻性临床试验。一项荟萃分析的结论, EPO 治疗 PMF 贫血的有效率为 30% ~ 40%, 对于血清 EPO < 100 U/L 的贫血患者疗效更好, 常用剂量为 rHu EPO 30 000 ~ 50 000 U/周^[27]。

五、EPO 治疗中的相关问题

EPO 的临床应用改善了患者的贫血状况、提高了患者的生活质量、甚至延长了患者的生存时间。但是, EPO 治疗中也会产生一些不良反应, 最常见的有高血压、头痛、四肢痛、眩晕、高黏滞综合征等。此外, EPO 的低反应性也是治疗中的另一个重要问题。导致疗效不好的主要原因为 EPO 剂量不足、疾

病自身的特性以及 EPO 抗体的产生。有研究发现在输血依赖的 MDS 患者中,高剂量的 EPO (60 000 ~ 80 000 U) 能取得更好的疗效^[19], 因此,在常规剂量疗效不佳、血清 EPO 水平不低的患者中,还需要前瞻性研究来确定加大剂量的效果与安全性。

随着 rHu EPO 在临床的广泛应用, EPO 抗体介导的 PRCA 的病例在全球范围内增多并备受关注。它是指在 rHu EPO 治疗过程中出现的进行性或骤降的严重贫血。由于红细胞生成几乎完全停滞,网织红细胞极其低下, Hb 每周下降 > 10 g/L。该并发症发生于应用 rHu EPO 数周后,患者往往有皮肤或全身过敏的反应,血清中存在抗 EPO 抗体,而骨髓穿刺检查细胞形态正常,有核红细胞 < 5%,红细胞成熟明显受抑。当发生 rHu EPO 相关 PRCA 时,首先停用 rHu EPO,可使用肾上腺糖皮质激素和(或) CTX、CSA 治疗^[28]。EPO 相关 PRCA 的病例报道常见于 rHu EPO 使用早期,多为肾性贫血患者使用后引起,且给药途径均为皮下注射。进一步研究发现, rHu EPO 的佐剂如蛋白稳定剂及活塞橡胶的预充液与此不良反应密切相关,随着这些问题的解决, rHu EPO 抗体引起的 PRCA 已少有发生^[29-30]。

综上所述, EPO 在骨髓衰竭性疾病,尤其是在 MDS 以及 AA 中的应用中取得较好的疗效并达成共识。在原发性骨髓纤维化晚期贫血患者中也有一定的疗效。在 LGL 以及 PRCA 这两种免疫因素占主要作用的疾病中,可作为 IST 的辅助用药改善贫血。对于 PNH, 可作为清除 PNH 克隆后的辅助治疗,促进红系造血。由于 EPO 治疗在诸多骨髓衰竭性疾病的循证医学证据尚有不足,仍需开展前瞻性临床研究,本共识仅作参考。

执笔人: 佟红艳(浙江大学医学院附属第一医院血液科); 金洁(浙江大学医学院附属第一医院血液科)

审稿人: 吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科)

参加共识讨论的专家(按姓氏笔画排序): 牛挺(四川大学华西医院血液科); 乌庆超(青岛市海慈医院血液科); 方美云(大连医科大学附属第一医院血液科); 王顺清(广州市第一医院血液科); 王化泉(天津医科大学总医院血液科); 付斌(中南大学湘雅医院血液科); 江明(新疆医科大学第一附属医院血液科); 任金海(河北医科大学第二附属医院血液科); 任艳玲(浙江大学医学院附属第一医院血液科); 刘欣(安徽省立医院血液科); 刘辉(北京医院血液科); 刘容容(广西医科大学第一附属医院血液科); 吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科); 张连生(兰州大学第二医院血液科); 邵宗鸿(天津医科大学总医院血液科); 佟红艳(浙江大学医学院附属第一医院血液科); 李文倩(青海省人民医

院血液科); 李莉娟(兰州大学第二医院血液科); 杨岚(空军军医大学第一附属医院血液科); 何广胜(江苏省人民医院血液科); 宋强(山东大学齐鲁医院血液科); 杜欣(广东省人民医院血液科); 李静(西安交通大学第一附属医院血液科); 李燕(新疆维吾尔自治区人民医院); 李乃农(福建医科大学协和医院); 李丽娟(天津医科大学总医院血液科); 李德鹏(徐州医科大学附属医院血液科); 杨波(山西医科大学附属二院血液科); 吴保(四川大学华西医院血液科); 张凤奎(中国医学科学院血液病医院血液科); 陈丽梅(西安交通大学第一附属医院血液科); 陈彤(复旦大学附属华山医院); 张苏江(上海瑞金医院血液科); 陈苗(北京协和医院血液科); 苗皓(苏州大学附属第一医院血液科); 金洁(浙江大学医学院附属第一医院血液科); 金成素(江西省人民医院血液科); 林圣云(浙江省中医院血液科); 林丽斌(海南省人民医院血液科); 林赠华(南通大学附属医院血液科); 郑波(宁夏医科大学总医院血液科); 郑以州(中国医学科学院血液病医院血液科); 孟凡凯(华中科技大学附属同济医院血液科); 赵明峰(天津市第一中心医院血液科); 赵谢兰(中南大学湘雅医院血液科); 侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院血液科); 施均(中国医学科学院血液病医院血液科); 姜中兴(郑州大学附属第一医院血液科); 洪梅(华中科技大学附属协和医院血液科); 贾晋松(北京大学人民医院血液科); 高晓宁(解放军总医院血液科); 常春康(上海市第六人民医院血液科); 梁爱斌(同济大学附属同济医院血液科); 董宝侠(第四军医大学西京医院血液科); 韩冰(北京协和医院血液科); 曾云(昆明医科大学第一附属医院血液科); 赖永榕(广西医科大学第一附属医院血液科); 慕俐君(大连医科大学附属第二医院血液科); 谭荻(广州医学院第一附属医院血液科); 戴敏(南方医科大学南方医院血液科)

参 考 文 献

- [1] Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat[J]. Am J Hematol, 2016, 91(1):76-89. DOI: 10.1002/ajh.24253.
- [2] Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia[J]. Haematologica, 2008, 93(4):489-492. DOI: 10.3324/haematol.12855.
- [3] Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry[J]. Intern Med J, 2016, 46(9):1044-1053. DOI: 10.1111/imj.13160.
- [4] Loughran TP. Clonal diseases of large granular lymphocytes[J]. Blood, 1993, 82(1):1-14.
- [5] 周康, 王慧君, 张莉, 等. T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病合并纯红细胞再生障碍的临床特征[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(5):312-315. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.05.007.
- [6] McLornan DP, Mead AJ, Jackson G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012[J]. Br J Haematol 2012, 4(157):413-425. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09107.x.
- [7] Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(1):25-33. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.11.001.

- [8] Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "Health and Anemia" study [J]. PLoS One, 2008, 3(4): e1920. DOI: 10.1371/journal.pone.0001920.
- [9] Penninx BW, Pahor M, Cesari M, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly [J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52(5): 719-724. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52208.x.
- [10] Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health [J]. Clin Interv Aging, 2010, 5: 207-216.
- [11] Balducci L. Anemia, fatigue and aging [J]. Transfus Clin Biol, 2010, 17(5-6): 375-381. DOI: 10.1016/j.tracbi.2010.09.169.
- [12] Rassool FV, Gaymes TJ, Omidvar N, et al. Reactive oxygen species, DNA damage, and error-prone repair: a model for genomic instability with progression in myeloid leukemia? [J]. Cancer Res, 2007, 67(18): 8762-8771. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4807.
- [13] 付蓉. 再生障碍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(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [14] Wermke M, Schmidt A, Middeke JM, et al. MRI-based liver iron content predicts for nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(23): 6460-6468. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1683.
- [15] Bunn HF. Erythropoietin. Cold Spring Harb Perspect Med [J]. 2013, 3(3): a011619. DOI: 10.1101/cshperspect.a011619.
- [16] 郑法雷, 李莉, 谌贻璞, 等. 应用重组人红细胞生成素注射液(宁红欣)治疗肾性贫血的多中心临床试验报告 [J]. 中国血液净化, 2002, 1(5): 5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2002.05.002.
- [17] Park S, Kelaidi C, Sapena R, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients [J]. Leuk Res, 2010, 34(11): 1430-1436. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.05.030.
- [18] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2014, 89(1): 97-108. DOI: 10.1002/ajh.23642.
- [19] Buccisano F, Piccioni AL, Nobile C, et al. Real-life use of erythropoiesis-stimulating agents in myelodysplastic syndromes: a "Gruppo Romano Mielodisplasie (GROM)" multicenter study [J]. Ann Hematol, 2016, 95(7): 1059-1065. DOI: 10.1007/s00277-016-2667-1.
- [20] Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study [J]. Ann Hematol, 2006, 85(3): 174-180. DOI: 10.1007/s00277-005-0044-6.
- [21] 李泉, 游泳, 邹萍, 等. 强化免疫抑制疗法联合雄激素及造血细胞生长因子治疗重型再生障碍性贫血 [J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8): 664-665. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2006.08.016.
- [22] 何广胜, 邵宗鸿, 张益枝, 等. 序贯强化免疫抑制并用造血生长因子治疗重型再生障碍性贫血 [J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(4): 177-181. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2001.04.002.
- [23] 程家凤, 王晓培, 刘燕, 等. 环孢素 A 联合治疗再生障碍性贫血 [J]. 中华全科医学, 2008, 6(8): 792-793. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4152.2008.08.014.
- [24] Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17028. DOI: 10.1038/nrdp.2017.28.
- [25] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3): 276-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.024.
- [26] Bareau B, Rey J, Hamidou M, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases [J]. Haematologica, 2010, 95(9): 1534-1541. DOI: 10.3324/haematol.2009.018481.
- [27] Birgegård G. Does anything work for anaemia in myelofibrosis? [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2014, 27(2): 175-185. DOI: 10.1016/j.beha.2014.07.011.
- [28] 中华医学会肾脏病学分会. 重组人促红细胞生成素在肾性贫血中合理应用的专家共识 [J]. 中国血液净化, 2007, (8): 440-443.
- [29] Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20 Suppl 4: iv9-15. DOI: 10.1093/ndt/gfh1087.
- [30] Bennett CL, Starko KM, Thomsen HS, et al. Linking drugs to obscure illnesses: lessons from pure red cell aplasia, nephrogenic systemic fibrosis, and Reye's syndrome. a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) [J]. J Gen Intern Med, 2012, 27(12): 1697-1703. DOI: 10.1007/s11606-012-2098-1.

(收稿日期: 2018-08-29)

(本文编辑: 周阳)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊“循证医学”栏目征稿

本刊开辟“循证医学”栏目, 为您提供最佳临床诊疗方案, 实践循证医学的园地。同时也邀请您把自己临床工作中成功运用循证医学的方法解决的典型病例提交给本刊, 为广大临床医师借鉴。让我们共同促进 21 世纪医学从经验医学向循证医学转化。

具体形式为临床循证, 临床证据, 循证病例报告(如: 手

术的方法, 手术时机, 用药是否有效, 能多大程度地预防并发症, 药物的副作用有多大, 预后, 随访结果等)。

书写要求按实践循证医学的 5 个步骤书写, 第一步, 提出问题; 第二步, 查询证据; 第三步, 评价证据(根据文献); 第四步, 应用证据; 第五步, 后效评价。