DOI:10.16016/j.1000-5404.202005102

# 西罗莫司治疗成人复发/难治性自身免疫性溶血性贫血的临床疗效

颜红菊,王 平,全 瑶,高 蕾,刘 耀,张 诚,高 力,孔佩艳,冯一梅,张 曦 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液病医学中心,全军血液病中心,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

[**摘要**] **目的** 评估西罗莫司胶囊治疗成人复发/难治性自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia,AIHA)的有效性及安全性。**方法** 收集2016年1月至2019年1月本中心复发/难治性自身免疫性溶血性贫血患者16例,予以西罗莫司治疗(2~4 mg/d),药物血浆浓度维持在5~15 ng/mL,观察用药后总反应率(完全缓解CR+部分缓解PR)及副作用。**结果** 16例患者可评估疗效(服药≥2个月),其中男性2例,女性14例,中位年龄50(35~72)岁。西罗莫司中位起效时间为29(10~41)d,在治疗3个月时,11例(68.75%)患者对西罗莫司治疗有效;入组随访12个月时,仍有9例(56.25%)患者对西罗莫司治疗有效,其中7例CR,2例PR。随访截止到2020年2月,中位随访时间12(2~42)个月,8例患者持续有效,其中5例已停药,停药后仍处于持续缓解状态,最长停药时间24个月。西罗莫司的毒副作用轻微,患者均可耐受。**结论** 西罗莫司治疗成人复发/难治性AIHA临床疗效好,副作用小,推荐作为复发/难治性AIHA治疗的优先选择。

[**关键词**] 西罗莫司;自身免疫性溶血性贫血;复发/难治;副作用
[**中图法分类号**] R556.62; R969.4; R979.5 [**文献标志码**] A

# Clinical efficacy of sirolimus in treatment of relapsed and refractory autoimmune hemolytic anemia in adults

YAN Hongju, WANG Ping, QUAN Yao, GAO Lei, LIU Yao, ZHANG Cheng, GAO Li, KONG Peiyan, FENG Yimei, ZHANG Xi State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Medical Center of Hematology, PLA Center for Hematology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of sirolimus (SRL) in the treatment of relapsed/refractory (R/R) primary warm-antibody autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in adults. **Methods** A total of 16 R/R AIHA patients admitted in our medical center from January 2016 to January 2019 were recruited in this study. They were all given a dose of SRL 2~4 mg/d to maintain the plasma concentration of 5~15 ng/mL. The total efficacy, complete remission (CR)+partial remission (PR) and side effects after administration were observed. **Results** The 16 patients (available for efficacy assessment, medication for over 2 months) were 2 males and 14 females, and at a median age of 50 (35~72) years. The median onset of SRL action was 29 d (10~41 d). For the patients taking the agent for 3 months, SRL was still effective for 11 (68.75%) patients. After the treatment for 12 months, it was still effective for 9 patients (56.25%), with 7 patients achieving CR and 2 PR. Till the end of follow-up (median 12 months, ranging from 2 to 42 months) in February 2020, 8 patients still kept continued remission (7 CR and 1 PR). Of note, 5 of them had been discontinued with no relapse, and the longest withdrawal time was as long as 24 months.

[**基金项目**] 陆军军医大学临床科研项目与人才培养计划(2019XLC3014);医院军事医学前沿领域专项项目(2018YQYLY002);重庆市自然科学基金(CSTC2019jcyj-msxmX0273);国家重点专项(2017YFA0105502)

[**通信作者**] 冯一梅,E-mail:yimeifeng@163.com

The side effects of SRL were mild and tolerable to the patients. **Conclusion** SRL is effective for R/R AIHA in adults, with mild side effects, and recommended as priority choice for treatment of the disease.

[**Key words**] sirolimus; autoimmune hemolytic anemia; relapsed/refractory; side effects

Supported by the Clinical Research Project and Talent Training Plan of Army Medical University (2019XLC3014), the Special Project of Frontier Military Medicine of Second Affiliated Hospital of Army Medical University (2018YQYLY002), the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2019jcyjmsxmX0273), and the National Key R&D Program (2017YFA0105502). Corresponding author: FENG Yimei, E-mail: yimeifeng@163.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超过骨髓代偿时发生的贫血[1]。根据自身抗体作用于红细胞所需温度,分为温抗体型、冷抗体型、混合型[2]。临床上,AIHA 按其病因可分为原发性(50%)或继发于淋巴增生性疾病(20%),自身免疫性疾病(20%),感染、肿瘤及其他(10%)。原发性 AIHA 一线治疗以糖皮质激素为主,但长期使用激素副作用明显而难以坚持,且很多患者在激素减量过程中出现激素依赖或停药后很快复发。对于复发或激素依赖的 AIAH 患者二线治疗仍有争议,切脾、利妥昔单抗(美罗华)、环孢素(cyclosporin A,CsA)、霉酚酸酯(mycophenolate Mofeti, MMF)等疗效各有不同,且目前并无确定的二线用药优选推荐,急需探索新的治疗方案[3]。

西罗莫司(sirolimus, SRL)由吸水性链霉菌产生,抑制哺乳动物 mTOR 靶点,诱导异常淋巴细胞凋亡,增加调节性 T 细胞的数量[4],诱导免疫耐受。据报道,西罗莫司对许多免疫介导的血细胞减少症[5],如自身免疫性淋巴增生综合征(autoimmune lymphoproliferative symdrome,ALPS)、免疫血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)[6]和 Evans 综合征(Evans syndrome, ES)具有疗效和良好的耐受性[7]。国外有个案报道 SRL 治疗难治性 AIAH 疗效可,安全性好,疗效持久[8]。目前尚无大规模临床数据报道。本研究回顾性分析本中心 2016 年 1 月至 2019 年 1 月使用 SRL 治疗复发/难治性原发性 AIHA 的疗效和安全性,为复发/难治 AIHA 的优选用药提供了临床证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

收集本中心 2016 年 1 月至 2019 年 1 月使用 SRL 治疗复发/难治性原发性 AIHA 患者。纳入标准:门诊诊断明确的复发/难治性原发性 AIHA 患者,诊断标准参照文献[3,9-12]。难治性 AIAH 定义:规范应用糖皮质激素(Glucocorticoid,GC)治疗至少 3 周无反应,或需 GC 长期治疗,维持血液学反应剂量超过等效泼尼松 15 mg/d。复发性 AIHA 定义:规范应用 GC 治疗获得完全或部分血液学反应的患者,停药或维持治疗过程中血红蛋白再下降和网织红细胞绝对值进一步升高,需要再次治疗。患者年龄≥18 岁,性别不限。排除标准:合并其他恶性肿瘤、活动性感染、心肝肾功能不全或其他严重疾病者;妊娠或哺乳期的妇女;继发性溶血性贫血;有西罗莫司使用禁忌证患者。

### 1.2 治疗方法

使用西罗莫司胶囊,首次口服剂量 4 mg/d,维持口服 2 mg/d,监测血药谷浓度维持在 5~15 ng/mL,2 个月时评判初始疗效,无效者换药;有效者继续服药,至少 6 个月,后缓慢减量,如减量中存在病情反复,则维持时间更久(1~2 年)。

### 1.3 疗效标准及观察指标

完全缓解(CR):血红蛋白(HGB)≥120 g/L(男性)或≥110 g/L(女性),无溶血表现,不强调直接 Coombs 试验阴性;部分缓解(PR):血红蛋白>90 g/L 或血红蛋白升高>20 g/L 且不依赖血制品输注;无效(NR):血红蛋白没有达到 PR 水平[12]。

不良反应监测参考 CTCAE 4.0,评估血液学不良反应(包括血小板、白细胞及红细胞计数)和非血液学不良反应(肝功能、肾功能、血压、血糖、真菌、CMV、EB 病毒感染等)。

主要观察指标:西罗莫司治疗 AIHA 的总反应率=完全缓解率+部分缓解率(ORR=CR+PR),次要观察指标:西罗莫司副反应。

### 1.4 统计学分析

采用 GraphPad Prism 7 软件进行统计分析和作图。连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,单因素方差分析用于比较各组血红蛋白值,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本资料

共纳入 16 例复发/难治的原发性 AIHA 患者(Evans 综合征 1 例),其中男性 2 例,女性 14 例,中位年龄 50(35~72)岁,西罗莫司使用前,中位病程 9(3~120)个月。患者入组西罗莫司治疗前接受过一线糖皮质激素治疗,或者二线环孢素、美罗华等治疗,其中激素依赖 11 例,激素抵抗 2 例,3 例患者接受过二线

治疗(其中 1 例环孢素治疗失败,1 例美罗华治疗失败,1 例美罗华环孢素均失败),见表 1。

**表 1 患者基本资料**

| 临床特征 | 例数 | 比例(%) |
|---|---|---|
| 年龄 | | |
| ≥50 岁 | 9 | 56.25 |
| <50 岁 | 7 | 43.75 |
| 性别 | | |
| 男性 | 2 | 12.50 |
| 女性 | 14 | 87.50 |
| 从诊断到入组时间 | | |
| ≥12 个月 | 7 | 43.75 |
| <12 个月 | 9 | 56.25 |
| 前期治疗 | | |
| 激素抵抗 | 2 | 12.50 |
| 激素依赖 | 11 | 68.75 |
| 激素+美罗华 | 1 | 6.25 |
| 激素+环孢素 | 1 | 6.25 |
| 激素+美罗华+环孢素 | 1 | 6.25 |
| 入组时血红蛋白 | | |
| ≥70 g/L | 9 | 56.25 |
| <70 g/L | 7 | 43.75 |

## 2.2 随访及疗效分析

16 例患者可评估疗效(服药≥2 个月),在西罗莫司治疗 2 个月时,8 例(50%)患者对治疗有效,其中 3 例(18.75%)达到 CR,5 例(31.25%)达到 PR,8 例 NR(50%);当入组 3 个月时,有效率上升,有 11 例(68.75%)患者对 SRL 治疗有效,其中 7 例(43.75%)获得 CR,4 例(25%)获得 PR,对 SRL 治疗无效例数减少为 5 例(31.25%),有 3 例患者持续服药后获得 CR 或 PR;入组 6 个月时,10 例患者对 SRL 治疗有效,前期达到 PR 的 1 例复发;入组 12 个月,仍有 7 例完全缓解,复发 2 例,总反应率 ORR 为 56.25%(表 2)。随访至 2020 年 2 月,远期随访中位时间 12(2~42)个月,对 SRL 有效 8 例患者,持续缓解,其中 7 例 CR,1 例 PR。完全缓解患者中 5 例已停药,停药后仍处于持续缓解状态,最长停药时间 24 个月。2 例患者达 CR 后停药复发,1 例再次给予 SRL 仍然有效,重新达到 CR。见表 3。

患者服用西罗莫司起效的中位起效时间为 29(10~41)d,达到完全缓解的中位时间为 90 d(图 1A、B)。患者达到最佳疗效时 9 例 CR,3 例 PR,总反应率 75%(12/16),另外 4 例 NR。治疗前患者平均 HGB 为 72.6 g/L,最佳反应时平均 HGB 为 120.8 g/L($P<0.000\ 1$,图 1C、表 3)。

## 2.3 副作用

口服 SRL 患者中,6 例患者出现药物相关副作用,分级 1~2 级。患者均可耐受,副作用主要是:1 例口腔溃疡(药物浓度 13.7 ng/mL),1 例低钾(浓度 11 ng/mL),1 例皮肤瘙痒双下肢水肿(浓度 12.1 ng/mL),1 例轻度肝损害(浓度 16.8 ng/mL),1 例轻微总胆固醇增高,血糖增高(浓度 11.3 ng/mL),1 例患者肺部感染(浓度 15.4 ng/mL),经调整西罗莫剂量后以及给予对症处理后均好转(表 3)。

**表 2 入组患者西罗莫司治疗后不同时间的疗效**

| 入组时间 | $n$ | ORR | CR | PR | RE | NR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 个月 | 16 | 8(50.00) | 3(18.75) | 5(31.25) | - | 8(50.00) |
| 3 个月 | 16 | 11(68.75) | 7(43.75) | 4(25.00) | - | 5(31.25) |
| 6 个月 | 16 | 10(62.50) | 7(43.75) | 3(18.75) | 1(6.25) | 5(31.25) |
| 12 个月 | 16 | 9(56.25) | 7(43.75) | 2(12.50) | 2(12.50) | 5(31.25) |

ORR=CR+PR

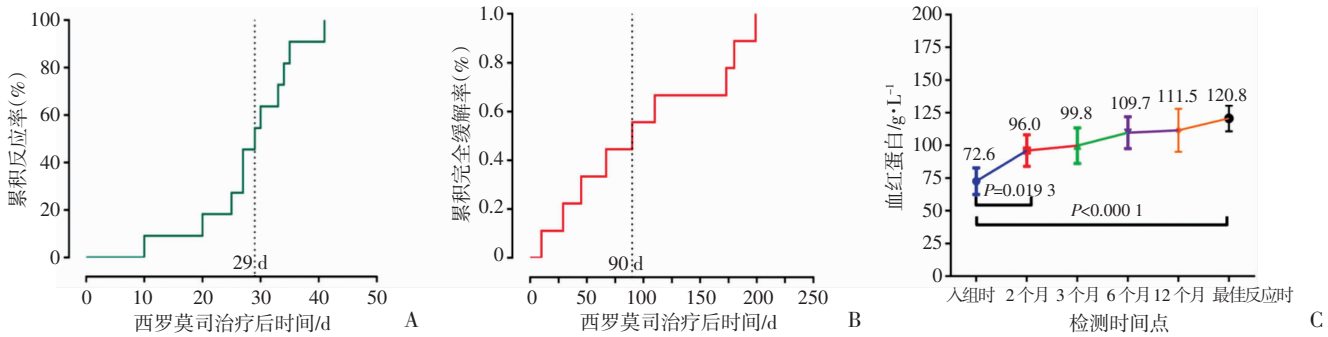



**图 1 西罗莫司治疗 AIHA 的累积反应率(A)、完全缓解率(B)以及血红蛋白(C)变化趋势**

**表 3 16 例患者治疗随访情况**

| 编号 | 性别 | 起效时间 | 最佳疗效 | 最佳疗效时 HGB/g·L$^{-1}$ | 达最佳疗效时间 | 副反应(AE) | SRL 谷浓度/ng·mL$^{-1}$ | AE 结局 | 随访时间 | 随访结束时疾病状态 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 男 | 10 d | CR | 128 | 19 个月 | 口腔溃疡 | 13.7 | 恢复 | 42 个月 | CR,已停药 2 个月 |
| 2 | 女 | 27 d | CR | 117 | 6 个月 | / | 8.0 | / | 36 个月 | CR,已停药 24 个月 |
| 3 | 女 | 30 d | CR | 110 | 3 个月 | / | 10.0 | / | 26 个月 | 停药 2 年后 RE,肺部感染去世 |
| 4 | 女 | / | NR | / | / | / | 9.6 | / | 11 个月 | NR |
| 5 | 女 | 35 d | CR | 129 | 14 个月 | / | 7.2 | / | 22 个月 | 停药 4 个月后 RE,再次使用 SRL 无效 |
| 6 | 女 | 41 d | CR | 136 | 12 个月 | / | 5.1 | / | 42 个月 | SRL 减量中 HGB 减少,加回剂量后再次 CR,持续服药中 |
| 7 | 男 | 25 d | CR | 140 | 6 个月 | 皮肤瘙痒,双下肢水肿 | 12.1 | 恢复 | 32 个月 | CR,已停药 6 个月 |
| 8 | 女 | / | NR | / | / | / | / | / | 2 个月 | NR |
| 9 | 女 | 29 d | CR | 132 | 3 个月 | 低钾 | 11.0 | 恢复 | 19 个月 | CR,持续服药中 |
| 10 | 女 | 20 d | PR | 101 | 1 个月 | 轻度肝损害 | 16.8 | 恢复 | 5 个月 | 服药 5 个月后 RE,换他克莫司 |
| 11 | 女 | / | NR | / | / | / | / | / | 2 个月 | NR |
| 12 | 女 | / | PR | / | 1 个月 | 肺部感染 | 15.4 | 恢复 | 2 个月 | NR |
| 13 | 女 | 34 d | PR | 95 | 3 个月 | 胆固醇高,血糖偏高 | 11.3 | 恢复 | 12 个月 | PR,持续服药中 |
| 14 | 女 | 27 d | CR | 114 | 3 个月 | / | 8.0 | / | 12 个月 | CR,已停药 7 个月 |
| 15 | 女 | / | NR | / | / | / | 10.3 | / | 7 个月 | NR |
| 16 | 女 | 33 d | CR | 114 | 5 个月 | / | / | / | 12 个月 | CR,已停药 4 月 |

SRL:西罗莫司;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:无效;RE:复发;HGB:血红蛋白;AE:副反应

## 3 讨论

AIHA 是一种临床上常见的溶血性疾病,糖皮质激素是治疗 AIHA 的一线药物,起效快,整体有效率达 70%~85%[13],但是激素副作用明显,多数患者不耐受,且长期缓解率不足 20%,50%~80%的患者需要接受二线治疗[14]。目前二线治疗并没有统一的标准,如脾切除、利妥昔单抗、钙调磷酸酶抑制剂环孢素以及细胞毒免疫制剂环磷酰胺等,以上药物或单用或联合糖皮质激素[15]。使用免疫调节剂西罗莫司治疗复发/难治性 AIHA,既往有个案报道[8,15]。我中心使用 SRL 疗效好,从给药 2 个月到随访截止,总反应率维持在 50%~75%,患者达到 CR 后病情稳定不易复发,最长停药时间 24 个月。

AIHA 发病机制复杂,包括细胞免疫、体液免疫异常。①免疫调节异常:Th2 细胞功能异常产生过量细胞因子,导致体液免疫亢进;CD4+CD25+调节性 T 细胞的比例可能是 AIHA 发病的一个重要因素;②自身免疫耐受异常:如树突状细胞增多,活化 B 细胞产生自身抗体;③红细胞膜抗原分子改变:微生物或药物引起导致自身抗体识别异常;④免疫监视功能降低[16]。以上决定了 AIHA 的治疗在遵循原则下需体现个体化。对于复发/难治性 AIHA 的二线治疗中,脾切除是推荐之一。脾脏是产生自身抗体及温抗体型 AIHA 患者红细胞破坏的主要场所,但目前尚无指标能预示脾切除疗效。一项大型回顾性研究中,脾切除对温抗体型及混合型患者有效率 75%,其中 2/3 的患者不需要进一步治疗,而对冷抗体型患者疗效差。脾切除后感染发生率高,其他并发症有静脉血栓、肺栓塞、肺动脉高压等,患者主观接受度不强,故脾切除只适合年轻且能耐受手术的患者,不作为激素无效的 AIHA 的首选二线方案[17]。

研究报道利妥昔单抗治疗 AIHA 的标准剂量为每周 375 mg/m$^2$×4 周,有效率为 75%~83%,但仍有 40%的患者出现缓解后复发,长期缓解率不足 30%,另外小剂量美罗华每周 100 mg×4 周联合小剂量激素维持治疗也能取得较好的临床疗效[18],但小剂量美罗华疗效持续时间相对较短,约一半患者治疗后 1 年内复发[12]。美罗华治疗溶血性贫血初始有效率高,但长期缓解率低,复发率高,且价格偏高,输注中可能发生严重过敏反应,以及发生(乙肝)病毒激活或感染[19]。这给患者带来一定的不便,不利于临床广泛使用。

西罗莫司与哺乳动物 mTOR 结合,阻断 T 淋巴细胞由 $G_1$ 期进入 S 期,从而抑制 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞活化,抑制 B 细胞产生抗体[20]。西罗莫司作为 mTOR 抑制剂,可诱导异常淋巴细胞凋亡,增加外周血 Treg 细胞、MDSC 细胞比例,降低 Th2 细胞比例,重建外周免疫耐受。因此,西罗莫司治疗 AIHA 有充分的理论依据[6,20]。西罗莫司临床上主要用于实体器官移植后排斥反应,作为一种疗效好、副作用少、无肾毒性的新型免疫抑制剂,已经被越来越多用于血液病的治疗。国外 BRIDE 等[5]报道了西罗莫司单药在复发/难治免疫性血细胞减少患者中,30 例患者中有 21 例对西罗莫司反应良好,其中 20 例达到血液学完全缓解,1 例达到部分缓解。我们将西罗莫司尝试用于 16 例复发/难治的原发性 AIHA 患者,治疗 3 个月时有效率达 68.75%,长期(随访至 2020 年 2 月)有效率 50%,且不良反应轻微,随浓度调整而好转。随访过程中最佳反应率可达到 75%。并且达到完全缓解患者长期缓解率高,持续停药时间 2~24 个月,少数复发患者再次口服西罗莫司也能重新达到 CR,但随访中也出现部分患者对西罗莫司依赖,在减量中病情反复。由于 SRL 毒副作用比较轻微,故建议缓解后宜缓慢减量,可以小剂量长期维持,帮助建立稳定的免疫耐受。对于 5 例西罗莫司无效患者,回顾病史发现,有 2 例同时合并慢性乙型病毒性肝炎,其他 3 例均有抗核抗体谱检测的异常(1 例抗核抗体 ANA 阳性,抗 RO 抗体阳性;1 例抗着丝粒抗体阳性,ANA 阳性;1 例 ANA 阳性)。乙肝病毒和抗核抗体谱异常提示患者体内可能合并复杂的免疫异常情况,这类患者也许对单药西罗莫司不敏感,联合用药可能会取得较好临床疗效。这值得临床进一步探索。

本研究中有 6 例患者出现不良反应,均较轻微且可耐受,经调整药物浓度后完全好转,考虑跟药物浓度偏高有关,故强调在治疗随访中,浓度的监测很重要,避免因严重毒副反应中断治疗,降低疗效。我们的经验是西罗莫司保持在 8~10 ng/mL,浓度越高越易出现毒副作用。当然药物浓度和疗效及安全性有无线性关系,需要进一步观察探讨。另外,AIHA 属于自身免疫性疾病,不管是使用一线糖皮质激素,还是二线利妥昔单抗、环孢素或西罗莫司,均属于免疫抑制治疗。因此,在治疗 AIHA 期间需全程预防感染,特别是年龄偏大或有基础疾病患者。本研究中有 1 例患者在 SRL 停药 2 年后发生肺部感染而去世,需要引起重视。

西罗莫司治疗成人复发/难治的原发性 AIHA 有效,且副作用轻微,安全性好,约 50%患者可获得长期缓解。除了脾切除和利妥昔单抗,SRL 可以作为复发/难治性 AIHA 的优先选择。今后,我们将进一步积累西罗莫司治疗 AIHA 的样本数和随访时间,同时也积极探索西罗莫司在一线治疗 AIHA 中的效果。另外积极寻找可靠预测指标,帮助预判哪部分患者对 SRL 可能有效,是实现精准治疗的基础和方向。

**参考文献:**


[1] BARCELLINI W, GIANNOTTA J, FATTIZZO B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures[J]. Expert Rev Hematol, 2020, 13(6): 585-597. DOI:10.1080/17474086.2020.1754791.

[2] 邵宗鸿, 郑萌颖. 自身免疫性溶血性贫血治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(6): 855-860. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.001.
SHAO Z H, ZHENG M Y. Progress in the treatment of autoimmune hemolytic anemia[J]. J Clin Hematol, 2016, 29(6): 855-860. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.001.

[3] 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.
Red Blood Cell Disease (Anemia) Group of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic Anemia (2017)[J]. Chin J Hematol, 2017, 38(4): 265-267. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.001.

[4] PERL A. Activation of mTOR (mechanistic target of rapamycin) in rheumatic diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(3): 169-182. DOI:10.1038/nrrheum.2015.172.

[5] BRIDE K L, VINCENT T, SMITH-WHITLEY K, *et al*. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial[J]. Blood, 2016, 127(1): 17-28. DOI:10.1182/blood-2015-07-657981.

[6] FENG Y M, XIAO Y S, YAN H J, *et al*. Sirolimus as rescue therapy for refractory/relapsed immune thrombocytopenia: results of a single-center, prospective, single-arm study[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 110. DOI: 10.3389/fmed.2020.00110.

[7] KNIGHT Z A, SCHMIDT S F, BIRSOY K, *et al*. A critical role for mTORC1 in erythropoiesis and Anemia[J]. Elife, 2014, 3: e01913. DOI:10.7554/eLife.01913.

[8] PARK J A, LEE H H, KWON H S, *et al*. Sirolimus for refractory autoimmune hemolytic anemia after allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review of the treatment of post-transplant autoimmune hemolytic anemia[J]. Transfus Med Rev, 2016, 30(1): 6-14. DOI:10.1016/j.tmrv.2015.09.001.

[9] GO R S, WINTERS J L, KAY N E. How I treat autoimmune hemolytic anemia[J]. Blood, 2017, 129(22): 2971-2979. DOI:10.1182/blood-2016-11-693689.

[10] 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.

[11] 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.
GAO Q Y, LIU C X, LI Y, *et al*. A monocentric retrospective study of low-dose rituximab in the treatment of 12 cases refractory or relapsed idiopathic autoimmune hemolytic anemia patients[J]. Chin J Hematol, 2017, 38(12): 1075-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.016.

[12] 范斯斌, 王志军, 毛强, 等. 复发/难治自身免疫性溶血性贫血患者脾切除术疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 132-136. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.007.
FAN S B, WANG Z J, MAO Q, *et al*. Outcomes of splenectomy in relapsed/refractory autoimmune hemolytic anemia[J]. Chin J Hematol, 2019, 40(2): 132-136. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.007.

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

[14] 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.

[15] 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.

[16] 阮长耿, 沈志祥, 黄晓军. 高级职称卫生专业技术资格考试指导用书,血液病学高级教程, 精装珍藏本[M]. 北京: 中华医学音像电子出版社, 2016: 28.
RUAN C G, SHEN Z X, HUANG X J, Guidance book for senior professional title health professional and technical qualification examination, Hematology—Advanced Course, Hardcover collection [M]. Beijing: China Medical Electronic Audiovisual Press, 2016: 28.

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

[18] 程朗, 刘正媛, 陈曦, 等. 小剂量利妥昔单抗靶向控制循环B淋巴细胞治疗难治性自身免疫性溶血性贫血[J]. 临床血液学杂志, 2020,33(5): 316-319. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2020.05.005.
CHENG L, LIU Z Y, CHEN X, *et al*. Treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia with low dose rituximab targeting circulating B lymphocytes[J]. J Clin Hematol, 2020, 33(5): 316-319. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2020.05.005.

[19] 王化泉, 邢莉民, 邵宗鸿. 自身免疫性溶血性贫血的治疗进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(26): 2111-2114. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.019.
WANG H Q, XING L M, SHAO Z H. Progress in the treatment of autoimmune hemolytic anemia [J]. Natl Med J China, 2016, 96(26): 2111-2114. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.019.

[20] SOLIMAN G A. The mammalian target of rapamycin signaling network and gene regulation[J]. Curr Opin Lipidol, 2005, 16(3): 317-323. DOI: 10.1097/01.mol.0000169352.35642.06.

(**收稿**:2020-05-14;**修回**:2020-06-24)

(编辑 汪勤俭)