DOI:10.16016/j.1000-5404.202108028

伊布替尼治疗造血干细胞移植后自身免疫性血细胞减少2例报告并文献复习

韦若文,陈文兰,谢 荣,夏凌辉,游 泳,仲照东 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科

[摘要] **目的** 初步探究伊布替尼治疗造血干细胞移植后自身免疫性血细胞减少(autoimmune cytopenia, AIC)的疗效。**方法** 收集2016、2018年在本院行造血干细胞移植的白血病患者2例,移植后分别诊断为Evans综合征和纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplastic anemia,PRCA),经糖皮质激素、人免疫球蛋白、免疫抑制剂、血浆置换、输血支持等治疗后效果不佳,给予伊布替尼治疗,观察疗效及免疫指标的变化。**结果** 移植后出现PRCA的患者使用伊布替尼治疗后红细胞输注次数较前减少,抗供者血型抗体较前下降,血红蛋白逐步上升,治疗3个月后逐步脱离输血,随后获得完全缓解。移植后出现Evans综合征的患者使用伊布替尼治疗后约2周后脱离血小板输注,血红蛋白及血小板逐渐升高,直接抗球蛋白试验(DAT)逐步转为弱阳性,自身抗体逐渐转阴,获得完全缓解。2例患者均未出现明显药物副反应或原发病复发。**结论** 伊布替尼治疗造血干细胞移植术后PRCA或Evans综合征有一定疗效。

[关键词] 伊布替尼;造血干细胞移植;自身免疫性血细胞减少;纯红细胞再生障碍性贫血;自身免疫性溶血性贫血;Evans综合征

[中图法分类号] R556.62; R558.2; R973 [文献标志码] A

Ibrutinib for treatment of autoimmune cytopenia after hematopoietic stem cell transplantation: report of 2 cases and literature review

WEI Ruowen, CHEN Wenlan, XIE Rong, XIA Linghui, YOU Yong, ZHONG Zhaodong Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province, 430030, China

[**Abstract**] Objective To explore the curative effect of ibrutinib in treatment of autoimmune cytopenia (AIC) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Methods Two leukemia patients receiving HSCT at our hospital in 2016 and 2018 respectively were enrolled in this study, who were subsequently diagnosed as Evans syndrome (case 2) and pure red cell aplastic Anemia (PRCA) (case 1) respectively after transplantation. Due to failing to the treatment of glucocorticoid, immunoglobulin, immunosuppressants, plasma exchange and blood transfusion support, ibrutinib was tentatively applied to the patients, and its therapeutic effects and the changes of immune indexes were observed. Results After ibrutinib treatment, case 1 needed fewer times of red blood cell transfusion than before, with decreased level of anti-donor blood group antibodies and gradually elevated hemoglobin level. She was gradually relieved of blood transfusion, and then achieved complete remission about 3 months after the treatment. As for case 2, she was released from platelet infusion approximately 2 weeks after the ibrutinib treatment, with progressively improved hemoglobin level and platelet count, got weakly positive result to direct antiglobulin test (DAT) and negative result to autoantibodies, and achieved complete remission as well. No obvious adverse drug reactions or recurrence of primary disease were observed in the 2 patients. Conclusion Ibrutinib has certain efficacy in the treatment for PRCA or Evans syndrome after HSCT.

[**Key words**] ibrutinib; hematopoietic stem cell transplantation; autoimmune cytopenia; pure red cell aplastic anemia; autoimmune hemolytic anemia; Evans syndrome

Corresponding author:ZHONG Zhaodong, E-mail: whxhzzd008@126.com

[通信作者] 仲照东,E-mail:whxhzzd008@126.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)是目前治愈恶性血液疾病的主要方式,移植后并发症的防治影响患者移植疗效和长期生存。自身免疫性血细胞减少(autoimmune cytopenia, AIC)是造血干细胞移植常见的自身免疫并发症,其中最常见的是自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)及免疫性血小板减少(immune thrombocytopenia, ITP)[1]。移植后Evans综合征是一种罕见的并发症,定义为自身免疫性溶血性贫血和免疫性血小板减少同时或相继发生[2]。目前,国际上将糖皮质激素或糖皮质激素联合利妥昔单抗作为温抗体型AIHA的一线治疗方式,二线及其他治疗方式包括:利妥昔单抗、脾切除术、环孢素、免疫球蛋白、吗替麦考酚酯等[3-4]。移植后AIHA尚未有标准的治疗方案,治疗方式与原发性AIHA类似[5]。由于发病率低,尚未有明确针对Evans综合征的治疗方案,治疗方式主要依据独立发生的AIHA或ITP治疗推演而来[2]。移植后纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia,PRCA)是指移植后大于60 d时仍有贫血,伴外周血网织红细胞计数低(<1%),中性粒细胞恢复,但骨髓中缺乏有核红细胞[6]。移植后PRCA的治疗主要包括促红细胞生成素使用、血浆置换、调整免疫抑制剂、供者淋巴细胞输注及针对CD20阳性B细胞的利妥昔单抗[7-8]。

伊布替尼(ibrutinib)是靶向BCR信号通路中关键激酶BTK的小分子抑制剂,目前尚少有伊布替尼用于异基因造血干细胞移植后PRCA或Evans综合征的报道,本研究将伊布替尼分别应用于1例AML移植后发生PRCA的患者及1例ALL移植后发生Evans综合征的患者,观察其治疗效果,以期对临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 基本信息

收集2016年及2018年在本院行造血干细胞移植的患者2例。研究经本院伦理委员会审批通过,审批号:[2018]伦审字(S449)号。

例1,女性,36岁,急性髓系白血病,行化疗达到完全缓解后于2018年2月27日至3月2日行5/10相合外周血干细胞移植,供者为其女儿,血型不合(A+供O+),予以IDA+BuCy2方案预处理,CsA+MTX+MMF+anti-CD25单抗+ATG方案预防GVHD。同年诊断为移植后PRCA。

例2,女性,19岁,急性淋巴细胞白血病,化疗达完全缓解后于2016年3月27-29日行HLA3/6相合造血干细胞移植,供者为其父,血型相合(A+)。予以TBI+IDA+Cy方案预处理,FK506+MTX+MMF+anti-CD25单抗+ATG方案预防GVHD。2017年诊断为移植后AIHA,2018年诊断为移植后Evans综合征。

1.2 疾病诊断及定义

移植后PRCA诊断:①依照2015年版获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识[9],排除原发性或其他原因引起的继发性PRCA。②移植后大于60 d时仍有贫血,外周血网织红细胞计数低(<1%)[6]。

移植后AHIA诊断依照2017年版自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗中国专家共识[10],排除原发性或其他原因引起的继发性AIHA。移植后AIHA伴随ITP定义为移植后Evans综合征[2]。

慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease,cGVHD)诊断及评分依照NIH标准[11]。

1.3 检查指标

包括血常规、网织红细胞百分比(reticulocyte,Ret)、肝肾功能、自身抗体、血型抗体、血小板抗体、Coombs试验、Rous试验、Ham试验、CD55/CD59、TCR/IgH重排、骨髓细胞学、骨髓嵌合状态、流式微小残留病变、B19病毒、EBV-DNA、CMV-DNA及HBV-DNA等。

1.4 治疗方法及疗效评估

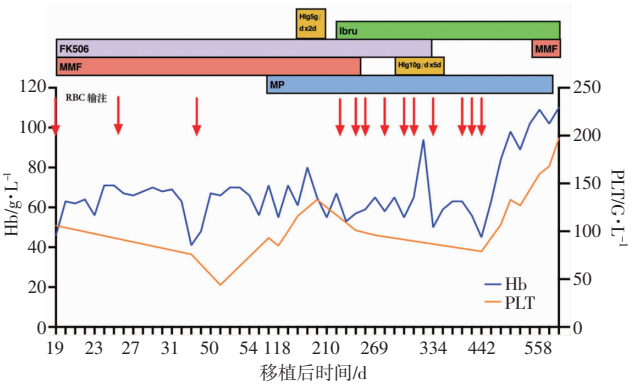
例1患者移植出仓后规范使用免疫抑制剂及糖皮质激素,初期予以糖皮质激素、人免疫球蛋白、EPO及输血支持等治疗PRCA,患者因经济原因拒绝利妥昔单抗及血浆置换治疗。上诉策略对患者血象恢复及高血型抗体滴度的治疗效果欠佳,随后采用伊布替尼治疗。例2患者出仓后维持口服FK506,予以糖皮质激素、人免疫球蛋白、血浆置换、免疫抑制剂及输血支持等治疗,治疗过程中患者出现真菌感染等激素不耐受症状,后期使用伊布替尼治疗。疗效评估依照国内专家共识的疗效评判标准[9-10]。

基于前期研究[12],2017年FDA批准伊布替尼用于慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD)的治疗,而移植后免疫性血细胞减少可以是cGVHD在血液系统的表现。本组2例患者移植后均口服伏立康唑,考虑药物间的相互作用[13-15],伊布替尼初始剂量调整为每2~4天使用140 mg,并根据病情调整剂量。

2 结果

例1患者+90 d内血红蛋白(Hb)41~71 g/L,予以糖皮质激素、EPO及输血治疗(4~6 U/月)。+75 d Hb 71 g/L,PLT 93 G/L,骨髓细胞学增生活跃,幼红细胞仅2.5%,巨核细胞50个/片,诊断为移植后PRCA。定期复查骨髓嵌合状态均为完全供者型,且未见白血病复发证据。各项溶血试验、病毒检测持续阴性。+118~396 d,Hb 45~94 g/L,PLT 79~100 G/L, Ret

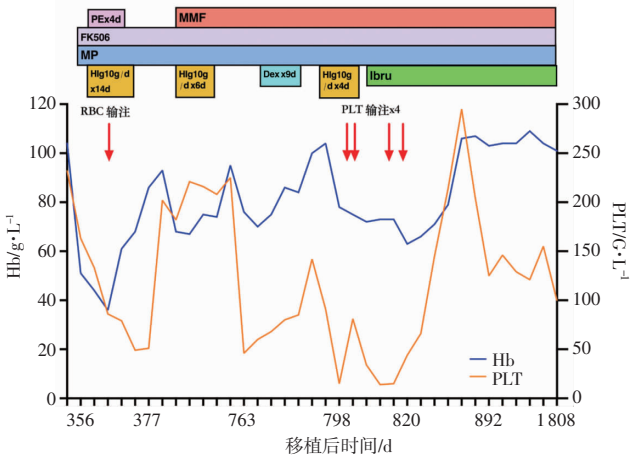
0.13%~0.3%。2018 年 7 月起出现前臂及背部皮疹伴瘙痒表现的慢性移植物抗宿主病(cGVHD),予以 MMF 0.25 g 口服,2 次/d,治疗过程见图 1。7 月 19 日(+139 d),抗 A 型抗体 1∶16,抗 B 型抗体 1∶16,予以人免疫球蛋白 HIg 5 g/d×2 d 治疗,但血型抗体仍不断上升。8 月底皮肤 cGVHD 稍加重,抗心磷脂抗体(+)。于 10 月 12 日(+224 d)加用伊布替尼口服 140 mg/(2~4)d,FK506 0.5 g/3 d 递减,MMF 0.25 g/d 并于+235 d 停用。+269 d 因皮疹加重,抗 A 抗体 1∶1 024,抗 B 抗体 1∶32,伊布替尼加至 140 mg/d,FK506 减为 0.5 g/15 d。+334 d 抗 A 抗体 1∶256,抗 B 抗体 1∶64,此后抗体滴度继续下降。+422 d 后脱离输血依赖,Hb 84~110 g/L,PLT 107~197 G/L,Ret 由 0.21%升至 10%。+493 d 抗 A 抗体未检出,抗 B 抗体 1∶4,血型转换为供者型(A+),伊布替尼减为 140 mg/2 d。+558 d 抗 A 抗体<1∶2,抗 B 抗体 1∶8,因经费原因,加用 MMF 0.5 g 口服,2 次/d,伊布替尼减量为 140 mg/3 d。在血型抗体滴度逐渐下降和血象逐渐恢复的同时,cGVHD 得到控制,未再出现皮肤瘙痒及新发皮疹。截止 2020 年 1 月 8 日(+677 d),Hb 110 g/L,PLT 197 G/L,Ret 9.8%。



Hb:血红蛋白;PLT:血小板;FK506:他克莫司;Hlg:人免疫球蛋白;MP:甲泼尼龙;RBC:红细胞;MMF:霉芬酸酯;Ibru:伊布替尼

图 1 例 1 患者伊布替尼治疗前后血红蛋白及血小板变化

例 2 患者移植后恢复良好,白血病持续缓解,完全供者嵌合。移植 1 年后出现头昏、乏力。2017 年 3 月 20 日(+356 d)第 1 次入院 Hb 51 g/L,PLT 163 G/L,Ret 17.04%,DAT 试验强阳性(IgG 型),抗 SS-A 抗体弱阳性,抗 Ro-52 抗体阳性。其他溶血检查均阴性,涂片未见破碎红细胞,骨髓幼红细胞比例偏高(34%),诊断为造血干细胞移植术后自身免疫性溶血性贫血(AIHA)。甲泼尼龙 40 mg,q12h×6 d,HIg 10 g/d×14 d,血浆置换 4 d 及红细胞输注(图 2),他克莫司 1 mg/6 d。+377 d 和+763 d 两次因贫血和血小板减少入院,伴 Ret 增高,ANA 1∶320,抗 SSA+,抗 Ro-52+,加用激素、MMF 和人免疫球蛋白后病情改善。+789 d,因水肿、满月脸、体质量增加等激素不耐受表现和肺曲霉菌感染,甲泼尼龙减为 28 mg/d。2018 年 6 月 5 日(+798 d) Hb 78 g/L,PLT 15 G/L,第 4 次入院,DAT 试验阳性,PAIgG 表达增高,诊断造血干细胞移植后 Evans 综合征。2 周内甲泼尼龙快减至 4 mg/2 d,经抗真菌、血小板输注、HIg 10 g/d×4 d、FK506 1 mg/3 d,MMF 0.5 g 口服,2 次/d,治疗后 Hb 仍降至 72 g/L,依赖血小板输注。鉴于激素不耐受,且拒绝血浆置换或 CD20 单抗治疗,开始口服伊布替尼。考虑伏立康唑对药物代谢的影响,口服伊布替尼 140 mg/3 d。伊布替尼治疗第 16 天(+820 d) PLT 回升,治疗第 23 天(+827 d)Hb 回升。第 29 天 Hb 79 g/L,PLT 214 G/L。此后 Hb 及 PLT 稳定回升,DAT 试验逐步转为弱阳性,PAIgG 表达较前降低,其余各项自身抗体逐渐转阴,FK506、MMF、甲泼尼龙逐渐减量,伊布替尼维持 140 mg/3 d。截止 2021 年 3 月 11 日,患者 Hb 101 g/L,PLT 100 G/L,各项自身抗体指标均阴性,DAT 试验转为弱阳性,FK506 已经减至 1 mg/8 d,MMF 0.5 g/3 d,激素 4 mg/7 d,伊布替尼 140 mg/5 d 维持治疗。治疗过程患者中没有出现明显感染和药物毒副反应及恶性病复发证据。



Hb:血红蛋白;PLT:血小板;Hlg:人免疫球蛋白;PE:血浆置换;MP:甲泼尼龙;Dex:地塞米松;RBC:红细胞;MMF:霉芬酸酯;Ibru:伊布替尼

图 2 例 2 患者伊布替尼值前后血红蛋白及血小板变化

3 讨论

3.1 移植后 PRCA 诊疗现状

受者体内存在抗供者红细胞的血型抗体是移植后 PRCA 的重要病因,多见于供受者 ABO 血型不合,尤其是 A 型供者和 O 型受者[7-8]。受者体内残余 B 淋巴细胞或浆细胞产生针对供体红细胞和红系前体细胞

上血型抗原的同族血凝素,通过溶血反应及抑制红系造血导致 PRCA[8,16]。血型主要不合及双向血型不合的 HSCT,其 PRCA 发生率为 7.5%~26.1%[7,17-18],主要血型不合的非清髓 HSCT 后,PRCA 发生率可高达 29%[19]。移植后发生 PRCA 的危险因素包括:存在抗 A 血型的同族血凝素[20],移植前减低强度预处理[19],同胞供者,环孢素 A(CsA)用于 GVHD 的预防及未发生急性移植物抗宿主病(aGVHD)[17]。目前移植后 PRCA 的治疗尚未达成共识,主要治疗方法如前所述。HELBIG 等[17]报道 6 例血型不相合移植后出现 PRCA 的患者,5 例患者在使用糖皮质激素、供者淋巴细胞输注、利妥昔单抗、EPO 或二次移植后获得缓解。

3.2 移植后 AIHA 和 Evans 综合征诊疗现状

移植后 AIHA 发生的主要原因是供者的免疫细胞产生了针对供者红细胞的自身抗体[21]。移植后 AIHA 发生率为 2%~6%[5],远高于普通人群的年发病率(0.8/10 万)[22]。Evans 综合征作为一种罕见疾病,仅出现在 0.8%~3.7%的 ITP 或 AIHA 患者中[23],而移植后 Evans 综合征更加罕见。移植后 AIHA 和 Evans 综合征主要治疗方法如前所述。意大利一项多中心研究报道了 33 例异基因 HSCT 后出现自身免疫性血液病的儿童(15 例 AIHA,5 例 Evans 综合征,2 例 PRCA)[24]。14 例 AIHA 和 4 例 Evans 综合征患者在应用一线或二线治疗后获得完全缓解(complete response,CR)。1 例 Evans 综合征患者在用了多种免疫抑制疗法(激素、IVIG、利妥昔单抗、长春新碱、环磷酰胺、血浆置换、脾切除术、阿仑妥珠单抗和雷帕霉素)之后仍死于多器官衰竭。2 例 PRCA 患者在接受 EPO 及激素治疗后其中 1 例获得 CR,1 例获得部分缓解(partial response,PR)。MILLER 等[25]报道 25 例异基因移植后出现 AIC(7 例 AIHA,6 例 Evans 综合征)的再障患者,在接受多种免疫抑制治疗后,6 例移植后 AIHA 患者(年龄 7~42 岁)获得 CR,1 例获得 PR。移植后 Evans 综合征患者(年龄 5~45 岁)1 例获得 CR,3 例获得 PR,2 例未缓解患者中 1 例死亡。

3.3 BTK 抑制剂的免疫调节活性

BTK 是 BCR 信号通路中起关键作用的胞质酪氨酸激酶,其与 B 细胞增殖、激活、趋化因子受体信号传递等过程有关。伊布替尼作为 BTK 共价不可逆的小分子抑制剂,具有高选择性和高效价的特点,通过靶向阻断 BTK 信号从而抑制 B 细胞增殖,促进诱导细胞凋亡,减少异常免疫球蛋白的产生。FDA 及 EMA 批准其用于慢性淋巴细胞白血病(CLL)、华氏巨球蛋白血症(WM)等 B 淋巴细胞肿瘤[14]。除此之外,伊布替尼还能不可逆地抑制白介素-2 诱导激酶(ITK),ITK 是另一种与 BTK 共有重要序列和功能同源性的 Tec 激酶家族成员,ITK 参与近端 TCR 信号通路转导,激活 PLCγ2 启动信号级联反应,导致 T 细胞的活化、细胞因子及快速增殖,ITK 在 Th2 及 Th17 的病理生理过程中发挥着重要作用[26]。由于伊布替尼对 BTK 及 ITK 的抑制作用,2017 年 FDA 批准其用于 cGVHD 的二线治疗[14]。BTK 抑制剂具有免疫调节作用,已经在其他自身免疫性疾病开展了临床前及临床研究。伊布替尼被证实可抑制小鼠 MRL-Fas 狼疮模型中自身抗体的产生和肾脏疾病的发展[27]。在胶原诱导关节炎(CIA)、胶原抗体诱导关节炎(CAIA)的动物模型中,伊布替尼呈剂量依赖性地逆转了关节炎炎症,还可预防 CAIA 模型中的关节炎[28]。一项双盲、随机、二期临床实验将 BTK 抑制剂 evobrutinib 应用于复发性多发性硬化的患者,治疗 24 周后,服用剂量为 75 mg/d 的患者组织损伤较安慰剂组明显减少[29]。但伊布替尼治疗 CLL 相关 AIHA 的免疫调节作用存在争议。伊布替尼治疗 CLL 过程中出现少数(1.28%)治疗相关 AIC 已被 ROGERS 等[30]所报道。SUZUKI 等[31]报道 1 例 75 岁的 CLL 女性患者,伊布替尼治疗 4 周后发生 AIHA。而有研究证实伊布替尼治疗 CLL 继发性 AIHA 具有良好的疗效,患者获得了完全缓解或部分缓解[32-34]。

3.4 伊布替尼治疗移植后 AIC 的初步疗效

本组例 1 患者在干细胞移植出仓后足量使用口服免疫抑制剂及糖皮质激素,但 60 d 后仍出现 PRCA。早期给予输血、EPO 等治疗,期望通过调整激素及逐渐减停免疫抑制剂诱发 GVHD 来清除受者体内残存的 B 细胞,但效果不佳,且在免疫抑制剂减量过程中 cGVHD 加重,血象未见好转,抗体滴度仍高。为缓解 cGVHD 的严重程度及保留其清除残余 B 细胞的功能,我们并未通过传统的加量激素及免疫抑制剂来控制病情,而是利用伊布替尼对 B 细胞的作用,清除受者体内剩余的 B 细胞并减少血型抗体的产生,同时抑制供者淋巴细胞活化所致的 GVHD 效应,使其抗 GVHD 的治疗和调控 PRCA 致病机制达到平衡,最终使 GVHD 得到控制,且血型抗体滴度不断下降,成功转化为供者血型。例 2 患者在移植后出现 Evans 综合征,前期治疗效果不佳,考虑其发生机制为供者细胞产生既针对红细胞又针对血小板抗体,血细胞也是 GVHD 攻击的靶标,移植后 AIC 实则为 cGVHD 的一种特殊血液系统的临床表现[11],因此加用被 FDA 批准为 cGVHD 二线治疗的伊布替尼。治疗后 Hb 及 PLT 逐渐恢复,抗血小板抗体不断减少,抗自身抗体逐步转阴,DAT 试验由强阳性转为弱阳性。伊布替尼不仅阻断了移植后 AIC 对红细胞及血小板的破坏,还减少了激素的使用剂量,降低其毒副反应,成功治疗了 Evans 综合征。伊

布替尼也被报道在治疗原发性 AIHA 取得良好疗效,国内方力维等[35]采用伊布替尼单药治疗复发/难治性 AIHA,2 例患者均获得完全缓解。

伊布替尼是一种靶向治疗恶性疾病的药物,如今也在非肿瘤性疾病中展现出巨大的潜能,本研究在一定程度上提供了一种合理的超越说明书治疗范围的选择。在移植后的 AIC、ITP、原发性 AIHA、Evans 综合征等自身免疫性血液病以及风湿自身免疫性疾病中,伊布替尼可能蕴藏着巨大的治疗潜力。

综上,伊布替尼对移植后 PRCA 或 Evans 综合征具有一定的治疗效果,其疗效及应用潜力值得进一步探究。

参考文献:

[1] GONZÁLEZ-VICENT M, SANZ J, FUSTER J L, *et al*. Autoimmune hemolytic Anemia (AIHA) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a retrospective analysis and a proposal of treatment on behalf of the grupo español de trasplante de medula osea en niños (GETMON) and the grupo español de trasplante hematopoyetico (GETH)[J]. Transfus Med Rev, 2018, 32(3): 179-185. DOI:10.1016/j.tmrv.2018.02.005.

[2] AUDIA S, GRIENAY N, MOUNIER M, *et al*. Evans' syndrome: from diagnosis to treatment[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 3851. DOI:10.3390/jcm9123851.

[3] JÄGER U, BARCELLINI W, BROOME C M, *et al*. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting[J]. Blood Rev, 2020, 41: 100648. DOI:10.1016/j.blre.2019.100648.

[4] BRODSKY R A. Warm autoimmune hemolytic anemia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(7): 647-654. DOI:10.1056/nejmcp1900554.

[5] WANG M, WANG W J, ABEYWARDANE A, *et al*. Autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis of 533 adult patients who underwent transplantation at King's college hospital[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(1): 60-66. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.09.009.

[6] HIROKAWA M, FUKUDA T, OHASHI K, *et al*. Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(7): 1026-1032. DOI:10.1016/j.bbmt.2013.04.004.

[7] ZHU K E, LI J P, ZHANG T, *et al*. Clinical features and risk factors of pure red cell aplasia following major ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Hematology, 2007, 12(2): 117-121. DOI:10.1080/10245330601111540.

[8] WOREL N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transfus Med Hemother, 2015, 43(1): 3-12. DOI:10.1159/000441507.

[9] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 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)[J]. 中华血液学杂志,2015,36(5): 363-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.002.
Red Blood Cell Disease (Anemia) Group of Hematology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the treatment and diagnosis of acquired pure red cell aplasia (2015)[J]. Chin J Hematol, 2015,36(5):363-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.002.

[10] 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 Hematology Branch 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.

[11] FILIPOVICH A H, WEISDORF D, PAVLETIC S, *et al*. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(12): 945-956. DOI:10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

[12] MIKLOS D, CUTLER C S, ARORA M, *et al*. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy[J]. Blood, 2017, 130(21): 2243-2250. DOI:10.1182/blood-2017-07-793786.

[13] DE JONG J, HELLEMANS P, DE WILDE S, *et al*. A drug-drug interaction study of ibrutinib with moderate/strong CYP3A inhibitors in patients with B-cell malignancies[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(12): 2888-2895. DOI:10.1080/10428194.2018.1460474.

[14] CHARALAMBOUS A, SCHWARZBICH M A, WITZENS-HARIG M. Ibrutinib[M]//Small molecules in hematology. Cham: Springer International Publishing, 2018: 133-168. DOI:10.1007/978-3-319-91439-8_7.

[15] NYGA R, SIMON L, CHOUAKI T, *et al*. The pharmacokinetic challenge of voriconazole therapy for cerebral aspergillosis in patients treated with ibrutinib[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 1-3. DOI:10.1186/s13054-019-2385-x.

[16] MEANS R T Jr. Pure red cell aplasia[J]. Blood, 2016, 128(21): 2504-2509. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717140.

[17] HELBIG G, STELLA-HOLOWIECKA B, WOJNAR J, *et*

al. Pure red-cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem-cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies[J]. Ann Hematol, 2007, 86(9): 677-683. DOI:10.1007/s00277-007-0304-8.

[18] AUNG F M, LICHTIGER B, BASSETT R, *et al*. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2013, 160(6): 798-805. DOI:10.1111/bjh.12210.

[19] BOLAN C D, LEITMAN S F, GRIFFITH L M, *et al*. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood, 2001, 98(6): 1687-1694. DOI:10.1182/blood.v98.6.1687.

[20] LEE J H, LEE K H, KIM S, *et al*. Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(2): 179-184. DOI:10.1038/sj.bmt.1702121.

[21] 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.

[22] KLEIN N P, 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.

[23] NORTON A, ROBERTS I. Management of Evans syndrome[J]. Br J Haematol, 2006, 132(2): 125-137. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05809.x.

[24] FARACI M, ZECCA M, PILLON M, *et al*. Autoimmune hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: an Italian multicenter experience[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(2): 272-278. DOI:10.1016/j.bbmt.2013.11.014.

[25] MILLER P D E, SNOWDEN J A, DE LATOUR R P, *et al*. Autoimmune cytopenias (AIC) following allogeneic haematopoietic stem cell transplant for acquired aplastic anaemia: a joint study of the autoimmune diseases and severe aplastic anaemia working parties (ADWP/SAAWP) of the european society for blood and marrow transplantation (EBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(2): 441-451. DOI:10.1038/s41409-019-0680-4.

[26] JAGLOWSKI S M, BLAZAR B R. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD[J]. Blood Adv, 2018, 2(15): 2012-2019. DOI:10.1182/bloodadvances.2018013060.

[27] HONIGBERG L A, SMITH A M, SIRISAWAD M, *et al*. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy[J]. PNAS, 2010, 107(29): 13075-13080. DOI:10.1073/pnas.1004594107.

[28] CHANG B Y, HUANG M M, FRANCESCO M, *et al*. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(4): R115. DOI:10.1186/ar3400.

[29] MONTALBAN X, ARNOLD D L, WEBER M S, *et al*. Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2019, 380(25): 2406-2417. DOI:10.1056/NEJMoa1901981.

[30] ROGERS K A, RUPPERT A S, BINGMAN A, *et al*. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia[J]. Leukemia, 2016, 30(2): 346-350. DOI:10.1038/leu.2015.273.

[31] SUZUKI T, MIYAKOSHI S, NANBA A, *et al*. A case of chronic lymphocytic leukemia complicated by autoimmune hemolytic Anemia due to ibrutinib treatment[J]. J Clin Exp Hematop, 2018, 58(3): 136-140. DOI:10.3960/jslrt.18012.

[32] MANDA S, DUNBAR N, MARX-WOOD C R, *et al*. Ibrutinib is an effective treatment of autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2015, 170(5): 734-736. DOI:10.1111/bjh.13328.

[33] ST BERNARD R, HSIA C C. Safe utilization of ibrutinib with or without steroids in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic Anemia[J]. Ann Hematol, 2015, 94(12): 2077-2079. DOI:10.1007/s00277-015-2487-8.

[34] CAVAZZINI F, LISTA E, QUAGLIA F M, *et al*. Response to ibrutinib of refractory life-threatening autoimmune hemolytic Anemia occurring in a relapsed chronic lymphocytic leukemia patient with 17p deletion[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(11): 2685-2688. DOI:10.3109/10428194.2016.1154955.

[35] 方力维, 潘虹, 施均. 伊布替尼治疗复发/难治原发性自身免疫性溶血性贫血二例——探索性研究[J]. 中华血液学杂志, 2020,41(5): 412-416. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.009.
FANG L W, PAN H, SHI J. Ibrutinib treatment for 2 cases of relapsed/refractory autoimmune hemolytic anemia: a pilot study[J]. Chin J Hematol, 2020,41(5):412-416. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.009.

(**收稿**:2021-08-05;**修回**:2021-09-15)

(编辑 汪勤俭)