帕博利珠单抗致再生障碍性贫血/纯红细胞再生障碍性贫血的文献分析Δ

李　悦*，张诗超，谢　诚，朱建国，李　芸#（苏州大学附属第一医院药学部，江苏 苏州　215000）

中图分类号　R979.1；R556.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）06-0737-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.17

摘　要　目的　分析帕博利珠单抗致再生障碍性贫血（AA）/纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）的临床特征，为临床安全用药提供参考。**方法**　以“帕博利珠单抗”“贫血”“再生障碍性贫血”“pembrolizumab”“keytruda”“anemia”等为中英文检索词，检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据和维普网，收集帕博利珠单抗致AA/PRCA的相关文献并进行描述性统计分析。**结果**　共纳入10篇文献，共计10例患者。10例患者中，男性5例、女性5例，65岁以上有5例；原患疾病以转移性黑色素瘤为主（4例）；AA/PRCA的发生时间为帕博利珠单抗第1次用药后13 d～3年，临床表现主要包括疲劳、呼吸急促、口腔/鼻出血、全身紫癜等，其中8例患者出现中度贫血，2例患者出现重度贫血。经停药并予以治疗后，5例患者好转，1例患者贫血加重，4例患者死亡。**结论**　临床应用帕博利珠单抗时应定期监测血常规，出现AA/PRCA等相关症状时，应及时停药并根据患者具体情况进行对症治疗，以保障患者的用药安全。
关键词　帕博利珠单抗；再生障碍性贫血；纯红细胞再生障碍性贫血；文献分析

Literature analysis of aplastic anemia/pure red cell aplasia induced by pembrolizumab

LI Yue, ZHANG Shichao, XIE Cheng, ZHU Jianguo, LI Yun (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the clinical characteristics of aplastic anemia (AA)/pure red cell aplasia (PRCA) induced by pembrolizumab, and provide reference for clinical safe drug use. **METHODS** Using search terms as “pembrolizumab”, “keytruda”, “anemia” and “aplastic anemia” in both Chinese and English, the literature related to AA/PRCA induced by pembrolizumab were retrieved from PubMed, Embase, CNKI, Wanfang and VIP databases, and then analyzed descriptively and statistically. **RESULTS** A total of 10 patients were included from 10 literature; among these 10 patients, there were 5 males and 5 females, with 5 patients being aged 65 or above. The primary disease was mainly metastatic melanoma (4 cases). AA/PRCA occurred 13 d-3 years after the first dose of pembrolizumab. The main clinical manifestations included fatigue, dyspnea, oral/nasal bleeding, diffuse purpura, etc.; 8 cases developed moderate anemia and 2 cases developed severe anemia. After discontinuation and receiving supportive therapy, 5 cases improved, 1 case worsened in anemia, and 4 cases died. **CONCLUSIONS** When using pembrolizumab in clinical practice, blood routine should be regularly monitored. When AA/PRCA and other related symptoms occur, pembrolizumab should be stopped in time and a therapy regimen should be formulated according to the patient’ condition, to ensure the safety of medication.
KEYWORDS　pembrolizumab; aplastic anemia; pure red cell aplasia; literature analysis

帕博利珠单抗是一种人源化单克隆抗体，可通过与T细胞上的程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）结合，克服PD-1介导的“免疫逃逸”，重新激活T细胞对肿瘤细胞的免疫监视，从而发挥抗肿瘤作用[1]。帕博利珠单抗为免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI），于2018年在我国上市，现已获批14个抗肿瘤相关适应证。帕博利珠单抗的应用显著提高了肿瘤患者的总体生存率，但由于该药可诱发自身抗原的免疫反应，从而导致一系列免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）的发生，主要涉及皮肤（Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症）、消化系统（结肠炎、胰腺炎）、内分泌系统（甲状腺功能减退、肾上腺功能不全）、呼吸系统（肺炎）以及血液系统[贫血、血小板（platelet，PLT）减少症]等[2]。据报道，ICI血液学irAEs的发生率为3.6%，其中3～4级血液学irAEs的发生率为0.7%，死亡率为14%[3]。再生障碍性贫血（aplastic anemia，AA）和纯红细胞再生障碍性贫血（pure red cell aplasia，PRCA）是帕博利珠单抗较为罕见且严重的血液学irAEs，治疗后的缓解率较低，主要表现为各系血细胞减少，如贫血、出血等，严重时可危及生命[4]。帕博利珠单抗是最早在我国上市的ICI，随着临床用药经验的不断增加，以及医患对其毒性认知水平的提升，其血液学irAEs陆续被报道，已逐渐引起临床的关注。2023年8月，加拿大卫生部宣布更新帕博利珠单抗

Δ**基金项目**　江苏省老年医学学会2023年度临床药学专项基金科研项目（No.JGS2023ZDYX009）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：yitai_9208@126.com

\# **通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：lyxfyy@aliyun.com

的安全性信息，增加AA的潜在风险提示。为了解帕博利珠单抗致AA/PRCA的临床特点，本研究对国内外发表的帕博利珠单抗致AA/PRCA的病例报告进行文献分析，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据和维普网等中英文数据库。中文检索词为“帕博利珠单抗”“贫血”“再生障碍性贫血”；英文检索词为“pembrolizumab”“keytruda”“anemia”“aplastic”“aplasia”。检索时限为建库起至2024年6月30日。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

本研究的纳入标准为：(1)国内外公开发表的帕博利珠单抗致AA/PRCA的病例报告；(2)病例资料相对完整，至少包括患者的性别、年龄、血红蛋白(hemoglobin，Hb)水平和转归；(3)语种为中文和英文。

1.2.2 排除标准

本研究的排除标准为：(1)重复发表的文献；(2)无法获取原文的文献；(3)综述、基础研究及会议论文。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究人员根据纳入与排除标准独立筛选文献，如遇分歧则由第3名研究人员进行判断和裁决。提取信息包括患者性别、年龄、原患疾病、用药情况、AA/PRCA发生的临床特点、检验指标、临床处置及转归等。

1.4 贫血严重程度评估

根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤相关性贫血临床实践指南2024》[5]进行贫血严重程度分级，Hb在正常范围内为0级(正常)，90 g/L～＜正常范围为1级(轻度)，60～＜90 g/L为2级(中度)，30～＜60 g/L为3级(重度)，＜30 g/L为4级(极重度)。其中，我国成年男性的Hb正常范围为不低于120 g/L，非妊娠成年女性为Hb不低于110 g/L，妊娠女性为Hb不低于100 g/L。

1.5 不良反应关联性评估

根据我国药品不良反应关联性评价标准[6]或Naranjo’s评估量表[7]对纳入患者的不良反应进行关联性评估，Naranjo’s评估量表得分≥9分为“肯定”，5～8分为“很可能”，1～4分为“可能”，≤0分为“可疑”。

1.6 数据分析方法

采用Excel 2020软件进行资料整理，对结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入患者的基本特征

本研究共纳入10篇文献[8－17]，共计10例患者，男性5例、女性5例；年龄45～77岁，中位年龄为65.5岁，65岁以上有5例(50.0%)。结果见表1。

2.2 原患疾病

10例患者中，转移性黑色素瘤4例(其中1例合并慢性淋巴细胞白血病)，转移性非小细胞肺癌2例，晚期肺腺癌、转移性舌鳞状细胞癌、转移性去势抵抗性前列腺癌、复发经典霍奇金淋巴瘤各1例。结果见表1。

2.3 患者用药情况及AA/PRCA的发生时间

10例患者中，3例患者描述了合并用药情况，其中2例患者(病例5、10)联用了卡铂和培美曲塞，1例患者(病例9)联用了奥拉帕利。3例患者描述了帕博利珠单抗的用法用量，分别给予200 mg/m^2(病例6)、2 mg/kg(病例7)、200 mg(病例9)，给药频次均为每3周1次。AA/PRCA发生时间为帕博利珠单抗第1次用药后13 d～3年。结果见表1。

2.4 AA/PRCA的临床表现

6例患者描述了发生AA/PRCA后的临床表现，包括疲劳、虚弱、呼吸急促、口腔出血、鼻出血、全身紫癜、皮肤黏膜苍白和瘀点、口腔及咽黏膜起泡和溃疡等。10例患者的骨髓检查结果提示，红系发育不全或骨髓增生程度降低，其中1例AA患者(病例8)骨髓细胞增生程度＜10%，PLT 4×10^9 L^{-1}，中性粒细胞0.02×10^9 L^{-1}，符合极重型AA的诊断标准。10例患者的细小病毒B19检验均为阴性。5例患者Coombs试验为阳性，其中2例患者(病例1、4)伴有药物诱发的AIHA，其他3例患者实验室数据未见明显溶血，骨髓检查未见明显形态学异常，排除了溶血性贫血的诊断。

2.5 贫血严重程度及处置、转归

10例患者中，8例为2级贫血，2例(病例7、8)为3级贫血。所有患者在出现贫血后均停用了帕博利珠单抗，并予以输血、免疫抑制以及升WBC、PLT等对症支持治疗后，5例患者好转，1例患者(病例2)贫血加重，4例患者(病例3、5、8、9)因原患疾病或其他并发症死亡。结果见表1。

2.6 关联性评价

10例患者中，帕博利珠单抗与不良反应的关联性为“肯定”的有1例，“很可能”的有7例，“可能”的有2例。结果见表1。

3 讨论

3.1 帕博利珠单抗致AA/PRCA的可能机制

目前，ICI诱导AA/PRCA的具体机制尚未完全阐明。有学者认为，AA是由造血干细胞和造血微环境异常或免疫介导的造血干细胞损伤所引起，活化T淋巴细胞的增加被认为在AA/PRCA发病机制中具有关键作用[18]。AA患者的骨髓检查结果也显示存在激活的$CD8^+$T细胞，激活的$CD8^+$T细胞可能通过免疫介导的病理过程破坏造血干细胞，从而诱导AA的发生[19]。也有研究认为，AA患者的PD-1在$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$T细胞上呈高表达，意味着完整的PD-1/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1，PD-L1)轴可能对免疫介导的造血微环境的损伤具有保护作用[3]。此外，肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor，TNF-α)分泌增加也是AA的发生机制之一，抗PD-1免疫治疗可以增加TNF-α的分泌，进而参与了AA的发生[20]。

表1　纳入患者的基本特征

序号	性别	年龄/岁	原患疾病	用法用量	血液学irAEs	发生时间	临床表现	基线血常规	血常规最低点	贫血分级	Coombs试验	骨髓检查结果	临床处置	转归	关联性评价结果
1[8]	女	52	转移性黑色素瘤	未提及	AIHA、PRCA	用药3个周期后	未提及	Hb 125 g/L	Hb 63 g/L、网织红细胞百分比0.1%	2级	阳性	红系发育不全伴成熟阻滞	停药+泼尼松、静注人免疫球蛋白	泼尼松减量时出现PRCA，给予1剂静注人免疫球蛋白，8周后Hb和网织红细胞恢复正常	很可能
2[9]	女	58	转移性舌鳞状细胞癌	未提及	PRCA	第1次用药后3周	未提及	Hb 98 g/L	Hb 67 g/L	2级	阴性	红系发育不全伴成熟阻滞	停药+输注红细胞	转至临终关怀医院，贫血加重	很可能
3[10]	女	57	转移性黑色素瘤	未提及	PRCA、IT	用药7个周期后	未提及	Hb 130 g/L、网织红细胞40×10^9 L^{-1}	Hb 80 g/L、网织红细胞<10×10^9 L^{-1}	2级	阳性	红系发育不全伴成熟阻滞	停药+静注人免疫球蛋白、环磷酰胺、输注红细胞	静注人免疫球蛋白无效，应用环磷酰胺3周内血细胞计数恢复正常；重启帕博利珠单抗治疗4个周期后PRCA复发，同时并发IT，死于脑转移瘤内出血	肯定
4[11]	男	67	转移性黑色素瘤、慢性淋巴细胞白血病	未提及	AA、AIHA	用药8个周期后	疲劳、呼吸急促	Hb 154 g/L	Hb 66 g/L、PLT 45×10^9 L^{-1}、WBC 4.2×10^9 L^{-1}、中性粒细胞1.5×10^9 L^{-1}、网织红细胞12.8×10^9 L^{-1}	2级	阳性	低级别B细胞淋巴瘤累及骨髓，红细胞生成减少、红细胞直方图主峰左移	停药+泼尼松、输注红细胞	泼尼松减量治疗5个月后，贫血和全血细胞减少情况改善	很可能
5[12]	女	77	转移性非小细胞肺癌	未提及	AA	第1次用药后13 d	口腔出血、鼻出血、全身紫癜	Hb 110 g/L、PLT 250×10^9 L^{-1}、WBC 10.3×10^9 L^{-1}	Hb 60 g/L、PLT 1×10^9 L^{-1}、WBC 1×10^9 L^{-1}	2级	未提及	骨髓细胞含量低至20%，有少量红细胞和骨髓巨核细胞	停药+输注PLT、甲泼尼龙、艾曲波帕、罗普司亭、人粒细胞集落刺激因子、环孢素、达那唑	达那唑治疗后，PLT未再下降至需要输血的水平，患者3个月后死亡	很可能
6[13]	男	64	复发经典霍奇金淋巴瘤	200 mg/m^2，每3周1次	PRCA	用药3个周期后	严重的口腔及咽黏膜起泡和溃疡	Hb 115 g/L、网织红细胞70×10^9 L^{-1}	Hb 70 g/L、网织红细胞5×10^9 L^{-1}	2级	阳性	红系发育不全	停药+泼尼松、静注人免疫球蛋白	泼尼松治疗无效后，静注人免疫球蛋白，1周后网织红细胞迅速恢复，6周后直接抗人球蛋白试验转为阴性，Hb恢复至正常水平	很可能
7[14]	男	45	转移性黑色素瘤	2 mg/kg，每3周1次	PRCA	第1次用药后3年	皮肤黏膜苍白伴严重虚弱	Hb 138 g/L	Hb 55 g/L、网织红细胞百分比0.2%	3级	阴性	红系发育不全	停药+输注红细胞、甲泼尼龙	2个月后Hb 85 g/L	很可能
8[15]	女	75	转移性非小细胞肺癌	未提及	AA	用药5个周期后34 d	皮肤苍白和瘀点	Hb 110 g/L、PLT 240×10^9 L^{-1}、WBC 5.6×10^9 L^{-1}、中性粒细胞2.98×10^9 L^{-1}	Hb 54 g/L、PLT 4×10^9 L^{-1}、WBC 0.2×10^9 L^{-1}、中性粒细胞0.02×10^9 L^{-1}	3级	未提及	骨髓细胞增生程度<10%，WBC、红细胞及PLT计数减少	停药+泼尼松、甲泼尼龙、静注人免疫球蛋白、人粒细胞集落刺激因子、输血、吗替麦考酚酯、抗胸腺细胞球蛋白	抗胸腺细胞球蛋白治疗10 d后，血常规逐渐恢复，出院20 d后因缺血性中风死亡	很可能
9[16]	男	67	转移性去势抵抗性前列腺癌、继发LPL/WM	200 mg，每3周1次	PRCA	第1次用药后5个月	疲劳	Hb 130 g/L	Hb 65 g/L、网织红细胞5.6×10^9 L^{-1}	2级	阳性	红系发育不全	停药+输注红细胞、苯达莫司汀联合利妥昔单抗	利妥昔单抗治疗6个周期后，Hb恢复正常，骨髓检查结果显示具有各种成熟形态的红细胞生成，LPL/WM达到完全缓解，后因发生原发灶不明的脑转移死亡	可能
10[17]	男	69	晚期肺腺癌	未提及	PRCA	用药2个周期后	未提及	未提及	Hb 61 g/L	2级	未提及	原始红细胞发育不全	停药+泼尼松、输注红细胞	泼尼松治疗后贫血改善，4 d后无须输注红细胞，贫血未再复发	可能

AIHA：自身免疫性溶血性贫血；WBC：白细胞；IT：免疫性PLT减少症；LPL/WM：淋巴浆细胞性淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症。

大多数获得性PRCA被认为是由阻断红细胞分化的免疫机制引起[21]。研究表明，在获得性PRCA患者中观察到γ/δ T细胞的异常增殖，γ/δ T细胞可以抑制红系爆式集落形成单位和红系集落形成单位的生成，使红系的成熟阻滞在原红细胞阶段，从而导致PRCA的发生[22]。此外，PD-1不仅在$CD8^+$ T细胞上表达，也在$CD4^+$ T细胞和活化的B细胞上表达，PD-1可以通过T细胞依赖性和T细胞非依赖性机制对B细胞进行调节[23]。有研究表明，PD-1抑制剂可以促进针对甲状腺和肌肉组织的致病性自身抗体的产生，意味着体液免疫也可能在血液学irAEs中发挥重要作用[24—25]。

3.2　帕博利珠单抗致AA/PRCA的临床特征

流行病学资料显示，AA在我国发病率为0.74/10万，好发于15～25岁青壮年和65～69岁老年人，发病率没有明显的性别差异[26]。本研究中，AA/PRCA患者的中位年龄为65.5岁，男性、女性各有5例，与流行病学资料基本符合。有4例AA/PRCA患者为转移性黑色素瘤患者，可能与帕博利珠单抗获批用于该适应证的时间较长有关。Delanoy等[27]研究显示，患者使用抗PD-1/PD-L1单抗治疗后发生血液学irAEs的中位时间为10.1（0.1～198.0）周，可发生于用药后的任何时间，且在不同类型的irAEs之间没有显著性差异。Guo等[28—29]通过检索美国FDA不良事件报告系统发现，AA/PRCA发生在ICI治疗后早期的中位发病时间分别为34 d（AA）和53 d（PRCA），多发生在ICI治疗后2个月内（AA）和3个月内（PRCA）。本研究结果显示，AA/PRCA的发生时间为第

1次用药后13 d～3年，50%的患者发生在前3个用药周期后。因此，临床在用药期间，特别是前3个用药周期后应密切监测患者的血常规。此外，有学者指出，当抗PD-1/PD-L1单抗联合伊匹木单抗治疗时，其血液学irAEs的中位发病时间更早（23 d vs. 47.5 d）[30]。值得注意的是，本研究中，有3例患者同时出现了2种血液学irAEs，1例为PRCA合并AIHA（病例1），1例为PRCA合并IT（病例3），1例为AA合并AIHA（病例4），提示当患者出现贫血症状或多系细胞减少时，可通过骨髓检查、溶血相关检查、病毒学检查、营养评估等手段来鉴别其他血液学irAEs，以免因治疗不当导致疾病加重。

3.3 帕博利珠单抗致AA/PRCA的处置与转归

AA/PRCA的主要治疗方式包括对症支持治疗（成分血输注、促造血、抗感染及祛铁治疗等）及免疫抑制治疗（给予环孢素、糖皮质激素、环磷酰胺、静注人免疫球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白、利妥昔单抗等）[26,31]。《免疫检查点抑制剂相关不良事件的临床实践指南》推荐，对于ICI相关性AA患者，应使用类固醇以外的免疫抑制剂，如环孢素和抗胸腺细胞球蛋白；对于PRCA患者，类固醇是标准的治疗方案，类固醇难治性PRCA患者可能需要额外的免疫抑制治疗[32]。本研究中，10例患者均在发现AA/PRCA后停用了帕博利珠单抗，并根据患者的情况给予了对症治疗及免疫抑制治疗。2例PRCA患者（病例7、10）和1例AA患者（病例4）经糖皮质激素和输注红细胞后血常规指标好转，2例PRCA患者（病例1、6）在糖皮质激素治疗无效后应用静注人免疫球蛋白血常规指标好转，1例AA患者（病例8）在接受抗胸腺细胞球蛋白后血常规指标逐渐恢复。综合来看，帕博利珠单抗诱导的PRCA对糖皮质激素的反应率为28.6%（2/7），对于糖皮质激素难治性PRCA患者，静注人免疫球蛋白可能具有较好的临床疗效。研究发现，在抗PD-1单抗诱导的血液学irAEs中，有9%的患者有B细胞慢性淋巴细胞白血病病史[27]，提示具有潜在成熟B细胞克隆增殖性肿瘤的患者，应用抗PD-1单抗后血液学irAEs的发生风险增加，对于这一类患者应及时进行抗B细胞治疗，如给予利妥昔单抗等。本研究中，1例患者（病例9）继发LPL/WM，停用帕博利珠单抗、给予苯达莫司汀和利妥昔单抗治疗后血常规指标恢复，LPL/WM达到完全缓解，提示ICI治疗后患者出现血液学irAEs时，应注意筛查潜在的淋巴细胞增殖性疾病，并根据疾病类型选择用药方案。

3.4 本研究的局限性

本研究的局限性包括：（1）本研究为文献分析，纳入的样本量有限；（2）收集的原始文献未对帕博利珠单抗致AA/PRCA的关联性进行评价，笔者自行依据Naranjo's评估量表进行评估，可能会与实际情况存在偏倚；（3）本研究仅纳入了英文文献，可能存在发表偏倚。

综上所述，AA/PRCA是帕博利珠单抗罕见且严重的血液学irAEs，临床应用帕博利珠单抗时应定期监测血常规指标，怀疑发生AA/PRCA时应注意与其他血液学irAEs鉴别；一旦确诊为AA/PRCA，需及时停药并根据患者具体情况制订治疗方案，以保障患者的用药安全。

参考文献

[1] RIBAS A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy [J]. N Engl J Med，2015，373（16）：1490-1492.

[2] MICHOT J M，BIGENWALD C，CHAMPIAT S，et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade：a comprehensive review[J]. Eur J Cancer，2016，54：139-148.

[3] MICHOT J M，LAZAROVICI J，TIEU A，et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors，how to manage?[J]. Eur J Cancer，2019，122：72-90.

[4] 金相红，张炎，庄俊玲. 免疫检查点抑制剂相关血液学毒性的诊治进展[J]. 临床内科杂志，2023，40（2）：73-78.
JIN X H，ZHANG Y，ZHUANG J L. Progress in diagnosis and treatment of hematologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Clin Intern Med，2023，40（2）：73-78.

[5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会（CSCO）肿瘤相关性贫血临床实践指南2024[M]. 北京：人民卫生出版社，2024：4.
Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology clinical practice in tumor-related anemia 2024[M]. Beijing：People's Medical Publishing House，2024：4.

[6] 陈静静，钱佩佩，曹凯，等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事，2020，34（8）：988-992.
CHEN J J，QIAN P P，CAO K，et al. Comparison and analysis of causality assessment method in China and Naranjo's method in the evaluation of adverse drug reactions[J]. Chin Pharm Aff，2020，34（8）：988-992.

[7] NARANJO C A，BUSTO U，SELLERS E M，et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther，1981，30（2）：239-245.

[8] NAIR R，GHEITH S，NAIR S G. Immunotherapy-associated hemolytic anemia with pure red-cell aplasia[J]. N Engl J Med，2016，374（11）：1096-1097.

[9] LE AYE L，HARRIS J B，SIDDIQI I，et al. Bone marrow findings of immune-mediated pure red cell aplasia following anti-programmed cell death receptor-1 therapy：a report of two cases and review of literature[J]. J Hematol，2019，8（2）：71-78.

[10] BERGER M, AMINI-ADLÉ M, CRUMBACH L, et al. A case of immune thrombocytopaenia induced by pembrolizumab in a metastatic melanoma patient with a history of immune-mediated pure red cell aplasia[J]. Eur J Cancer, 2019, 112: 94-97.

[11] NI D, ALZAHRANI F, SMYLIE M. AIHA and pancytopenia as complications of pembrolizumab therapy for metastatic melanoma: a case report[J]. Case Rep Oncol, 2019, 12(2): 456-465.

[12] GODA S, TSUJI T, MATSUMOTO Y, et al. A case of non-small cell lung cancer with danazol-dependent aplastic anemia induced by pembrolizumab[J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45(3): 100686.

[13] ISODA A, MIYAZAWA Y, TAHARA K, et al. Pembrolizumab-induced pure red cell aplasia successfully treated with intravenous immunoglobulin[J]. Intern Med, 2020, 59(16): 2041-2045.

[14] MERI-ABAD M, CUNQUERO TOMÁS A J, JAIME A B. Unexpected pure red series aplastic anemia secondary to pembrolizumab treatment: a case report and literature review[J]. Melanoma Res, 2021, 31(2): 186-189.

[15] YEUNG C, RELKE N, GOOD D, et al. Antithymocyte globulin for aplastic anemia secondary to pembrolizumab: a case report and review of literature[J]. Immunotherapy, 2023, 15(5): 323-333.

[16] KUMAR V, MONTGOMERY N D, VAN DEVENTER H W, et al. Waldenström macroglobulinemia with secondary pure red cell aplasia in a patient with metastatic castrate resistant prostate cancer receiving an immune checkpoint inhibitor: a case report[J]. J Med Case Rep, 2023, 17(1): 220.

[17] HIRAI T, INOMATA M, MINATOYAMA S, et al. Pure red cell aplasia and chromosomal abnormality in a patient with lung adenocarcinoma receiving immune checkpoint inhibitors: a case report[J]. In Vivo, 2024, 38(3): 1509-1511.

[18] YOUNG N S. Aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2018, 379(17): 1643-1656.

[19] YOUNAN R G, RAAD R A, SAWAN B Y, et al. Aplastic anemia secondary to dual cancer immunotherapies a physician nightmare: case report and literature review[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1): 112.

[20] WANG L, LIU H. Pathogenesis of aplastic anemia[J]. Hematology, 2019, 24(1): 559-566.

[21] MEANS R T J R. Pure red cell aplasia[J]. Blood, 2016, 128(21): 2504-2509.

[22] LIU M, LIU T, MENG W T, et al. Role of gammadelta T cells in pathogenesis of acquired pure red cell aplastic anemia[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2007, 15(1): 142-146.

[23] THIBULT M L, MAMESSIER E, GERTNER-DARDENNE J, et al. PD-1 is a novel regulator of human B-cell activation[J]. Int Immunol, 2013, 25(2): 129-137.

[24] OSORIO J C, NI A, CHAFT J E, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 583-589.

[25] SEKI M, URUHA A, OHNUKI Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors[J]. J Autoimmun, 2019, 100: 105-113.

[26] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南: 2022年版[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 881-888.
Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia in China: 2022[J]. Chin J Hematol, 2022, 43(11): 881-888.

[27] DELANOY N, MICHOT J M, COMONT T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(1): e48-e57.

[28] GUO Q, ZHAO J N, LIU T, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced aplastic anaemia: case series and large-scale pharmacovigilance analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1057134.

[29] GUO Q, GAO J, GUO H, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced pure red cell aplasia: case series and large-scale pharmacovigilance analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109490.

[30] DAVIS E J, SALEM J E, YOUNG A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. Oncologist, 2019, 24(5): 584-588.

[31] 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: 2020年版[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(3): 177-184.
Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of acquired pure red cell aplasia: 2020[J]. Chin J Hematol, 2020, 41(3): 177-184.

[32] BRAHMER J R, ABU-SBEIH H, ASCIERTO P A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002435.

(收稿日期: 2024-08-26 修回日期: 2025-02-20)
(编辑: 李 劲)