# **阵发性睡眠性血红蛋白尿症的治疗方法文献综述**

通讯作者 刘子涓[[1]](#footnote-0)，2 李玲1，3△

（1.安徽医科大学公共卫生学院，2. 郑州大学第一附属医院 3.成都市第三人民医院 输血科，四川 成都 610031）

**摘要**： 阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）是一种罕见的获得性克隆性血液病,是由于GPI锚定合成的特定步骤缺陷导致的糖基磷脂酰肌醇（GPI）锚定表面蛋白的缺失引起的.PNH可表现为溶血性贫血,骨髓衰竭,血栓形成倾向或上述任何组合.随着对PNH发病机制的不断研究,也为PNH的治疗提供了新的策略,PNH寻找理想的治疗模式是医学工作者的共同目标.本文将就PNH的治疗模式进展做一简要介绍.

**Abstract**: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal blood disorder caused by the deletion of glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored surface proteins caused by defects in specific steps of GPI-anchored synthesis, resulting in various blood cells being destroyed by complement attack. Episodic hemolysis and chronic anemia are the most common clinical manifestations. With the continuous research on the pathogenesis of PNH, it also provides new strategies for the treatment of PNH, and the search for the ideal treatment mode of PNH is the common goal of medical practitioners. This article will briefly introduce the progress of the treatment mode of PNH.

**关键词**： 阵发性睡眠性血红蛋白尿 靶向治疗 造血干细胞移植 补体抑制剂

**Keywords**: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; targeted therapy; hematopoietic stem cell transplantation; complement inhibitor

## 1 对PNH的早期认识和诊断方法

最早对PNH的描述之一是Paul Strubing 医生，他在1882年描述了一位29岁的男子，他表现为疲劳、腹痛和严重的夜间血红蛋白尿发作[[[2]](#endnote-0)]。Paul Strubing推断，当患者的血浆在严重的血红蛋白尿发作后变红时，溶血发生在血管内。后来Marchiafava和Micheli的报告导致了 Marchiafava-Micheli综合征的命名，但直到1925年Enneking才引入了阵发性睡眠性血红蛋白尿这个术语[[[3]](#endnote-1)]，1937年，Thomas Ham报道PNH红细胞与正常酸化血清孵育时发生溶血这一开创性的发现导致了PNH的第一个诊断测试，酸化血清(Ham)测试[[[4]](#endnote-2)]。

PNH中的溶血是补体介导的，并且是PNH细胞获得补体调节蛋白缺乏的直接结果。PNH的溶血发病机制是由于造血干细胞发生X染色体上的磷脂酰肌醇聚糖锚生物合成A类基因（phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A，PIG-A）突变，引起糖基化磷脂酰肌醇（glycosylphosphatidylinositol，GPI）锚的合成缺陷[[[5]](#endnote-3)]，导致成熟血细胞表面缺乏CD55和CD59等GPI锚连蛋白，在补体攻击情况下发生溶血[[[6]](#endnote-4)]。针对于患者血细胞存在白细胞分化抗原 55（cluster of differentiation 55，CD55） 和 CD59 两种补体调节蛋白的缺失，开发出流式细胞术用于诊断，大大提高了以上方法的特异性[[[7]](#endnote-5)]。阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）是一种罕见的血液系统疾病，发病率约为每百万人口1~10例[[[8]](#endnote-6)]。在没有特效治疗药物之前，PNH患者的生存期仅为10~22年[[[9]](#endnote-7)][[[10]](#endnote-8)]。随着对PNH发病机制不断地深入研究，针对PNH疾病的治疗模式也在发生改变。

**2 PNH的治疗**

### **2.1补体C5单克隆抗体**

Eculizumab是一种与末端补体蛋白C5结合的单克隆抗体，阻断C5-9膜攻击复合物的形成，从而保护红细胞免受补体介导的血管内溶血的影响[[[11]](#endnote-9)]。于2007年3月被美国食品药品监督管理局批准用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿患者。这是第一种被批准专门用于治疗这种罕见血液病的疗法。Eculizumab可显著减少溶血、血栓事件、肾损害、肺动脉高压，改善患者的疲劳、贫血和生活质量，同时减少输血需求或脱离输血依赖。被广泛用于治疗经典PNH患者，但Eculizumab不能改善PNH骨髓造血功能与清除PNH克隆，Eculizumab阻断补体激活的下游通道，并不能解決PIG-A突变导致的GPI锚缺陷，GPI缺陷的红细胞大量堆积，一旦停药，会导致溶血的暴发，因此，必须终身治疗；Eculizumab给药方式为静脉注射，每2周就需要入院治疗，且价格昂贵，一般患者难以承担。对患者的依从性也带来了挑战；此外，并非所有患者都能在接受Eculizumab治疗后取得理想的效果：近1/4的患者在接受Eculizumab治疗后仍然无法完全摆脱输血依赖，且夹膜类微生物主要靠补体灭活，Eculizumab作为补体抑制剂，使用Eculizumab可显著增加严重感染发生的机会，尤其是脑膜炎奈瑟菌，因此患者在使用Eculizumab前均应进行针对性疫苗接种[[[12]](#endnote-10)][[[13]](#endnote-11)]。

Ravulizumab是一种新的补体成分C5抑制剂，每8周给药一次，给患者带来了极大的方便。近年来Eculizumab和Ravulizumab不断扩展其适应证范围，在多个疾病治疗领域验证了其安全性与有效性，并针对自身不足开发出长效化抗体以满足患者用药需求。基于 Eculizumab的成功，多家医药公司相继开展研发工作，在单克隆抗体类药物中以开发新的结合位点与拓展适应证为主，有多个单抗进入临床试验阶段。同时多元化的核酸、多肽、小分子类药物研发，将 C5 抑制剂的作用机制大幅度延伸，以期满足不同患者对于疾病治疗的需求。相信未来 C5 的靶向药物应用将更加广泛。

**2.2 c3靶向抑制剂**

Pegcetacoplan是首个在美国获批的C3靶向抑制剂，用于治疗成人PNH，包括从C5抑制剂Eculizumab单抗和Ravulizuma单抗治疗转换的患者。Pegcetacoplan属于靶向补体C3的抑制剂，直接作用于补体C3，补体C3是补体C5的上游，在补体级联反应中起到关键作用，调节补体级联的过度激活，预防血管内和血管外溶血，能更全面控制PNH患者的溶血问题。特异性地与补体C3和C3b结合，用于治疗补体介导的相关疾病。同时，Pegcetacoplan还能与已产生的活性片段C3b结合，抑制其激活下游效应的产生，主要表现抑制C3b介导的EVH和未端补体介导的NVH[[[14]](#endnote-12)]。

同样，美国免疫接种咨询委员会疫苗接种指南指出，在开始Pegcetacoplan治疗前至少2周，需对患者接种针对荚膜细菌包括肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和B型流感嗜血杆菌的疫苗预防。如果没有接种疫苗并且必须立即开始Pegcetacoplan治疗，应该在开始Pegcetacoplan治疗后立即接种疫苗，同时接受2周的抗生素治疗[[[15]](#endnote-13)]。

Pegcetacoplan的是治疗方法是每周两次皮下注射，与C5抑制剂Eculizumab单抗和Ravulizuma单抗相比，缩短了诊疗时间，可为PNH患者提供一个新的选择，提高了患者的依从性。Pegcetacoplan的上市使用，是补体疗法在临床应用的一个重要里程碑，同时Pegcetacoplan在其他补体介导的疾病中相关临床研究数据也值得期待。

**2.3旁路途径抑制剂**

旁路途径是C3激活的放大环路，许多因子参与了旁路途径的调节，例如H因子、B因子和D因子。ACH-4471（Danicopan）是D因子的抑制剂，在体外试验中显示了对PNH的治疗效果[[[16]](#endnote-14)]。 它通过抑制补体因子D来阻断补体的替代途径，旨在控制IVH和EVH。治疗方法是口服给药，可提高血红蛋白水平，并消除了使用Eculizumab单抗治疗PNH的输血依赖患者的输血需求，另一项Eculizumab联用治疗对Eculizumab反应不佳患者的试验还在进行之中，该药已在美国获批上市。从机制上来说，旁路途径的抑制剂对血管外溶血和血管内溶血均有效果，同时对补体激活的阻断相比C5抑制剂更有选择性，因此，在潜在的感染风险面具有更高的安全性。同时，其生物活性支持经口服给药，比静脉输注或皮下注射都更为方便。旁路途径抑制剂将是PNH药物开发中极具前景的方向的药物，未来的研究除了在大样本中验证其安全性和有效性外，联合用药方面的探索也很有价值。

**2.4造血干细胞移植治疗(HSCT)**

造血干细胞移植治疗(HSCT) 目前是唯一可以治愈PNH的方法，但施治难度大，且风险极高。在Eculizumab时代，接受造血干细胞移植 (HSCT) 的阵发性夜问血红蛋白尿 (PNH) 患者数量显著减少。然而，由于可能出现严重再生障碍性贫血（AA）或对Eculizumab的次优反应，HSCT在治疗PNH合并AA或复发性溶血相关症状的患者中仍然发挥着重要作用。考虑到Eculizumab的安全性和有效性，不建议将异基因造血干细胞移植（HSCT）作为经典PNH（C-PNH）或既往血栓形成患者的一线治疗方法。在没有Eculizumab的国家，难治性AA/PNH患者和严重经典PNH患者是HSCT的候选者。

HSCT移植死亡的主要原因包括移植物抗宿主病(GVHD)、感染和血栓性微血管病。此外，Eculizumab与HSCT联合使用可能有助于预防GVHD。

由于补体抑制剂价格昂贵，需终身使用，考虑药物的卫生经济学， Markov决策树模型中认为：年龄<35岁患者接受异基因骨髓移植比接受Eculizumab治疗可以获得更长的寿命和更好的生活质量。但年龄>52岁的患者，接受Eculizumab治疗获益更多[[[17]](#endnote-15)]。

总体来看，移植较终身使用Eculizumab节约治疗费用。

**3我国治疗PNH现况**

PNH的临床特征在西方国家与亚洲人群中有很大区别，在西方国家较多见的是血栓性事件，而在亚洲人口中则以骨髓衰竭为突出表现[[[18]](#endnote-16)][[[19]](#endnote-17)][[[20]](#endnote-18)]。由于Eculizumab单抗补体单抗在中国尚未上市，且并不能改善PNH的骨髓衰竭、无法清除PNH克隆及可能增加感染风险等缺陷[[[21]](#endnote-19)],我国PNH患者的治疗仍以对症支持治疗为主。

**3.1常规治疗 PNH 的药物**

目前临床常用的是免疫抑制剂如肾上腺糖皮质激素、环孢素A等，降低免疫系统对于血细胞的攻击以控制溶血症状的产生，但是控制 PNH 症状需要的剂量都较大，潜在的副作用不容忽视，不适合作为日常的基础治疗。抗胸腺免疫球蛋白( ATG)对大部分伴随 AA的 PNH 治疗有效，但昂贵的费用限制了其广泛应用。由于血栓为 PNH 患者中致死率极高的并发症，对已发生血栓患者可以使用抗凝血药物进行预防，减少病情反复对于患者的影响[[[22]](#endnote-20)]。但是采用抗凝疗法时必须特别注意患者是否存在禁忌症。

**3.2输血治疗**

PNH通常为慢性贫血，Hb在60~80g/L以上时一般不需输血，当因溶血、缺铁或骨髓再生障碍引起贫血出现缺氧症状时需要输血维持组织供氧;在严重发生溶血、特别是发生溶血危象时，可通过输血将Hct提高至0.35~0.40，从而阻止溶血的继续发展;输血除能提高Hb水平、维持组织供氧外，尚能抑制红细胞生成,间接减少补体敏感的红细胞,减轻血管内溶血。输血是缓解PNH症状的重要手段。

传统观点认为输血的主要作用为“去症”，就是通过输血迅速改善重症患者的贫血缺氧症状和体征，维持重要脏器的正常功能，为“治本”治疗发挥作用（控制溶血）赢得时间。

近年人们发现部分 PNH 患者因迁延不愈的血管内溶血、血红蛋白尿而合并缺铁、缺锌，输血可以补充这些造血必需的微量元素，待溶血控制后贫血可被完全纠正；而有些未输血者即使溶血被控制，因造血原料不足，贫血仍然存在。另外，对PNH 患者输血疗愈机制研究发现，正常献血员未经洗涤的红细胞悬液中含较多红细胞膜“囊泡”。这些“囊泡”带有大量 CD59、CD55及其它 GPI 锚蛋白，当其输入 PNH 患者体内时可与 PNH 红细胞粘附，进而纠正 PNH 红细胞的“缺陷”减轻甚至控制溶血。如何更高效利用这些“囊泡”，提高“治本”疗效是目前亟待解决的重要问题。

**4 总结与展望**

我国目前未上市治疗PNH的特效药，PNH的传统疗法达不到令人满意的效果。这是我们与国际上PNH治疗的主要差距。但不论是传统治疗还是靶向治疗均没有从根本上清除 PNH 克隆。因此，PNH 的治疗仍然是血液学领域最为棘手的问题之一。基于此，通过学科之间的交叉协作，临床医生与基础研究人员的联合攻关，继续深入研究 PNH 的发病机理，对PNH 的表观遗传学和临床症状相结合深入研究，寻求更具疗效的治疗模式，实现真正意义上的靶向治疗，是从根本上攻克 PNH 这个难题的关键。

1. △通信作者：李玲，Email：[553284722@qq.com](mailto:553284722@qq.com) [↑](#footnote-ref-0)
2. 参考文献

   [] Strubing P. Paroxysmale haemoglobinurie. Dtsch Med Wochenschr. 1882;8:1-16. [↑](#endnote-ref-0)
3. [] Enneking J. Eine neue form intermittierender haemoglobinurie (Haemoglobinuria paroxysmalis nocturia). Klin Wochenschr. 1928;7:2045. [↑](#endnote-ref-1)
4. [] Ham T.Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A study of the mechanism of hemolysisin relation to acid-base equilibrium.

   N Engl J Med.1937;217(23):915-917. [↑](#endnote-ref-2)
5. [] Brodsky RA，Hu R. PIG -A mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and in normal hematopoiesis ［J］. Leuk Lymphoma，2006，47（7）: 1215-1221. [↑](#endnote-ref-3)
6. [] International PNH Interest Group （IPIG）. International PNH interest group［EB/OL］.（2020- 07- 20）［2022- 04- 26］. https://www.pnhinterestgroup.org/. [↑](#endnote-ref-4)
7. [] [Nicholson-Weller A, Spicer D B, et al. Deficiency of the complement regulatory protein, “decay-accelerating factor,” on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. New Engl J Med, 1985, 312(17): 1091-1097.] [↑](#endnote-ref-5)
8. [] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.Blood 2014, 124 (18):2804-2811. [↑](#endnote-ref-6)
9. [] Hillmen P, Lewis SM, Bressler M, et al.Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria LJ] .N Engl J Med, 1995, 333(19): 1253-1258. [↑](#endnote-ref-7)
10. [] de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories [J] . Blood, 2008,112 8):3099-3106. [↑](#endnote-ref-8)
11. [] RP Rother, SA Rollins, CF Mojcik, RA Brodsky, L Bell Discc and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Nat Bivtechnol, 25 (2007),pp. 1256-1264 [↑](#endnote-ref-9)
12. [] Kelly RJ,Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:sustained efficacy and improved survival [J].

    Blood, 2011, 117 (25) : 6786-6792 receipt of meningococcal vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2017,66:734-737 [↑](#endnote-ref-10)
13. [] Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee LeeL, et al.Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study [J]Blood,2019, 133 (6):530-539. [↑](#endnote-ref-11)
14. [] FDA. Pegcetacoplan [EB/OL] . (2021-05-14)[2021-11-20] http: //www. accessdatd. fda.gov/drugsatfda\_ docs/label/2021/215014s00olbl. [↑](#endnote-ref-12)
15. [] FDA.Pegcetacoplan [EB/OL] . (2021-05-14) [2021-11-20] http: //www. accessdatd. fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2021/215014s000lbl. [↑](#endnote-ref-13)
16. [] Wiles JA, Galvan MD, Podos SD, et al. Discovery and development of the oral complement factor inhibitor danicopan (ACH-4471)[ J ] . Curr Med Chem, 2020, 27 (25)：4165-4180. [↑](#endnote-ref-14)
17. [] Marchetti M,Barosi G. Should I transplant this patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria A cost-effectiveness analysis of eculizumab versus allogeneic stem cell transplant [J] .Blood, 2014, 124（6) :735. [↑](#endnote-ref-15)
18. [] Rotoli B, Luzzatto L.Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J] . Baillieres

    Clin Haematol, 1989, 2 (1) :113-138. [↑](#endnote-ref-16)
19. [] Ge M, Li X, Shi J, et al. Clinical features and prognostic factors of Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China \_J] . Ann Hematol, 2012, 91 (7) :1121-1128. DOI: 10.1007/s00277-012-1413-6. [↑](#endnote-ref-17)
20. [] Ge M, Shi J, Li X, et al. Clinical features and survival of Asian pediatric patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:results from a single center in China [J] . Acta Haematol, [↑](#endnote-ref-18)
21. [] Borowitz Mu, CraigFE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry [J] .

    Cytometry BClin Cytom,2010,78(4):211-230.DOl:10.1002/cyto.b.20525. [↑](#endnote-ref-19)
22. [] 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 [↑](#endnote-ref-20)