

阵发性睡眠性血红蛋白尿症多学科诊疗专家共识 (2024)

陈苗¹, 杨辰¹, 刘紫薇¹, 曹玮², 张波³, 刘鑫³, 李景南⁴, 刘炜⁵,
潘杰⁶, 王健⁶, 郑月宏⁷, 陈跃鑫⁷, 李方达⁷, 杜顺达⁸, 宁聪⁸, 陈丽萌⁹,
乐偲⁹, 倪俊¹⁰, 彭敏¹¹, 郭潇潇¹², 王涛¹³, 李宏军¹⁴, 李融融¹⁵,
吴彤¹⁶, 韩冰¹, 张抒扬¹², 北京协和医院罕见病多学科协作组

中国医学科学院北京协和医院¹ 血液内科² 感染内科³ 药剂科⁴ 消化内科⁵ 放射科
⁶ 放射介入组⁷ 血管外科⁸ 肝脏外科⁹ 肾内科¹⁰ 神经科¹¹ 呼吸与危重症医学科
¹² 心内科¹³ 皮肤科¹⁴ 泌尿外科¹⁵ 营养科, 北京 100730
¹⁶ 北京高博博仁医院造血干细胞移植科, 北京 100070

通信作者: 韩冰, E-mail: hanbing_li@sina.com
张抒扬, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【摘要】阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 是一种由于磷脂酰肌醇聚糖 A 基因突变引起细胞膜上锚链蛋白糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 表达异常所致的后天获得性克隆性造血干细胞疾病, 临床常表现为血管内溶血、反复血栓形成及骨髓衰竭, 也可出现肾功能异常、肺动脉高压、吞咽困难、胸痛、腹痛、勃起功能障碍等多系统受累的症状。由于 PNH 为罕见病, 且临床表现异质性强, 常需进行多学科协作诊疗。北京协和医院依托罕见病诊疗平台, 邀请多学科临床专家, 在 PNH 诊疗方面达成了统一意见, 并形成《阵发性睡眠性血红蛋白尿症多学科诊疗专家共识 (2024)》, 以期促进 PNH 诊疗的标准化、规范化。

【关键词】阵发性睡眠性血红蛋白尿症; 多学科诊疗; 多系统受累; 共识

【中图分类号】 R556.6; R571; R54 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)05-1011-18

DOI: 10.12290/hyxzz.2024-0416

Expert Consensus of Multidisciplinary Diagnosis and Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (2024)

CHEN Miao¹, YANG Chen¹, LIU Ziwei¹, CAO Wei², ZHANG Bo³, LIU Xin³, LI Jingnan⁴, LIU Wei⁵,
PAN Jie⁶, WANG Jian⁶, ZHENG Yuehong⁷, CHEN Yuexin⁷, LI Fangda⁷, DU Shunda⁸, NING Cong⁸,
CHEN Limeng⁹, YUE Cai⁹, NI Jun¹⁰, PENG Min¹¹, GUO Xiaoxiao¹², WANG Tao¹³,
LI Hongjun¹⁴, LI Rongrong¹⁵, WU Tong¹⁶, HAN Bing¹, ZHANG Shuyang¹²,
Multidiscipline Collaboration Group on Rare Disease at Peking Union Medical College Hospital

¹Department of Hematology, ²Department of Infectious Diseases, ³Department of Pharmacy, ⁴Department of Gastroenterology,
⁵Department of Radiology, ⁶Department of Radiointervention, ⁷Department of Vascular Surgery, ⁸Department of Liver Surgery,
⁹Department of Nephrology, ¹⁰Department of Neurology, ¹¹Department of Respiratory and Critical Medicine,
¹²Department of Cardiology, ¹³Department of Dermatology, ¹⁴Department of Urology Surgery, ¹⁵Department of Nutrition,

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2703900, 2022YFC2703901); 中国医学科学院临床与转化医学研究专项 (2023-12M-C&T-B-013); 国家自然科学基金 (82370121); 北京市自然科学基金 (7232109); 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-D-002)
引用本文: 陈苗, 杨辰, 刘紫薇, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症多学科诊疗专家共识 (2024) [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (5): 1011-1028. doi: 10.12290/hyxzz.2024-0416.

Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College,
Beijing 100730, China

¹⁶Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing GoBroad Boren Hospital, Beijing 100070, China

Corresponding authors: HAN Bing, E-mail: hanbing_li@sina.com

ZHANG Shuyang, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【Abstract】 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an acquired clonal hematopoietic stem cell disease caused by abnormal expression of glycosylphosphatidylinositol (GPI) on the cell membrane due to mutations in the phosphatidylinositol glycan class A (PIGA) gene. It is commonly characterized by intravascular hemolysis, repeated thrombosis, and bone marrow failure, as well as multiple systemic involvement symptoms such as renal dysfunction, pulmonary hypertension, swallowing difficulties, chest pain, abdominal pain, and erectile dysfunction. Due to the rarity of PNH and its strong heterogeneity in clinical manifestations, multidisciplinary collaboration is often required for diagnosis and treatment. Peking Union Medical College Hospital, relying on the rare disease diagnosis and treatment platform, has invited multidisciplinary clinical experts to form a unified opinion on the diagnosis and treatment of PNH, and formulated the *Expert Consensus of Multidisciplinary Diagnosis and Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (2024)*, with the hope of promoting the standardization of PNH diagnosis and treatment.

【Key words】 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; multidisciplinary treatment; multiple system involvement; consensus

Funding: the National Key Research and Development Program of China (2022YFC2703900, 2022YFC2703901); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2023-12M-C&T-B-013); National Natural Science Foundation of China (82370121); Beijing Natural Science Foundation (7232109); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-D-002)

Med J PUMCH, 2024,15(5):1011-1028

阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 是一种后天获得性造血干细胞克隆性疾病。由于造血干细胞磷脂酰肌醇聚糖 A (phosphatidylinositol glycan class A, PIGA) 基因突变, 影响锚链蛋白糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 的生物合成, 导致多种通过 GPI 锚链在细胞表面的功能性膜蛋白缺失, 形成 PNH 克隆^[1]。目前已知 20 余种 GPI 锚链蛋白, 其中补体调节因子 CD55 和 CD59 表达缺失可引起补体介导的血管内溶血和易栓症^[2]。基于是否存在血管内溶血的临床症状和实验室证据、是否合并骨髓衰竭及 PNH 克隆大小, PNH 可分为经典型、PNH 合并骨髓衰竭性疾病和亚临床型。

PNH 为罕见疾病, 全球患病率约为 15.9/百万人^[3]。我国尚缺乏 PNH 发病率的精确统计, 1985—1994 年针对牡丹江地区的流行病学调查显示, PNH 发病率为 (1.3~2.85)/百万人, 患病率为 9.1/百万人^[4]。PNH 好发于青壮年, 一项回顾性研究对 2009—2019 年北京协和医院诊治的 512 例 PNH 患者临床资料进行了总结, 发现患者中位年龄为 33 岁 (范围: 9~80 岁), 男女比例为 1.286:1^[5]。PNH

的多种并发症是影响患者生存期的重要因素, 总体而言, 传统方式治疗下 10 年生存率为 70%~80%, 经典型 PNH 患者的生存状况优于 PNH 合并骨髓衰竭性疾病患者^[5]。鉴于 PNH 的临床罕见性和症状多样性, 血液内科、消化内科、肾内科、急诊科、外科、神经科、皮肤科、心内科、呼吸内科等均可能成为患者的首诊科室。为降低误诊、漏诊率, 规范 PNH 临床诊疗行为, 提高患者诊治质量, 并为临床医生提供指导性意见, 北京协和医院依托罕见病诊疗平台, 邀请多学科专家, 结合临床诊疗经验及国内外最新研究进展, 制订了《阵发性睡眠性血红蛋白尿症多学科诊疗专家共识 (2024)》。共识主要使用者包括各层级医疗卫生机构中为 PNH 患者实施诊断和治疗的多学科医护人员。

1 共识制订方法

本共识制订由北京协和医院罕见病多学科协作组发起。2024 年 1 月组建 PNH 多学科诊疗共识制订小组。该小组由来自 16 个学科领域的 26 名专家共同组成, 包括 4 名血液内科、1 名感染内科、1 名消化内

科、3名血管外科、2名肝脏外科、2名肾内科、1名神经科、1名呼吸与危重症医学科、2名心内科、1名皮肤科、1名泌尿外科(男性学)、1名放射科、2名放射介入组、2名药剂科、1名移植科、1名营养科专家。共识制订小组成员负责构建临床问题,开展文献检索筛选,并阅读文献摘要和/或全文后进行证据提取与汇总。数据库检索范围包括PubMed、Clinical Trials.gov、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据知识服务平台等中英文数据库,检索时间为建库至2024年1月28日。依据循证医学证据质量和推荐强度,按照分级、评估、制定与评价方法(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE),将证据质量分为高、中、低、极低共4个等级(附录1),推荐强度分为强推荐和选择性推荐2个等级(附录2)。2024年4月,工作组基于国内外最新研究成果,撰写共识初稿。2024年5月,组织线上会议讨论和交流,修改和完善共识意见。2024年6月,工作组成员对共识推荐意见进行无记名投票,若赞成人数>85%以上,则被视为达成共识,并最终形成推荐意见。

2 血液系统受累

2.1 临床表现

推荐意见

PNH血栓形成在静脉系统中最常见于肝静脉、颅内静脉/静脉窦及四肢深静脉,在动脉系统中最常见于颅内动脉和冠状动脉(证据等级:高;推荐强度:强)。

PNH的血液学临床表现主要包括以下4个方面:

(1) 血红蛋白尿:典型的血红蛋白尿呈酱油或浓茶色。一般持续2~3d,可自行消退,重者持续1~2周,甚至更长时间。部分患者尿液颜色可能不深,但尿潜血持续阳性。反复的血红蛋白尿发作可导致贫血、黄疸、胆石症、肾功能不全甚至肾功能衰竭。

(2) 全血细胞减少:PNH与再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)存在密切关联。患者可能以AA起病,在病程中出现PNH克隆并逐渐增多,逐渐发展为以溶血为突出表现的PNH。部分PNH病例起病时呈现典型的溶血特征,后期可出现骨髓衰竭、血细胞减少的AA表现。

(3) 血栓形成:血栓形成是PNH最常见、危害最大的并发症。血小板活化、溶血产生并释放大游

离血红蛋白和消耗过量一氧化氮、内源性和外源性凝血途径激活、内皮细胞损伤及炎症细胞激活均被认为是PNH患者血栓形成的危险因素^[6]。数据显示,29%~44%的PNH患者至少发生过1次血栓事件,且血栓事件占PNH患者已知原因死亡的40%~67%^[7]。血栓形成相关死亡率重要预测因素包括:急性心肌梗死、肠系膜静脉血栓形成、肺栓塞、肝静脉血栓形成、颅内静脉卒中和颅内动脉卒中^[6]。PNH血栓形成的部位以静脉系统最为常见,一项Meta分析显示,静脉系统血栓数目约占血栓总数的80.99%^[6],按发生率由高至低依次为肝静脉(40.7%)、颅内静脉及静脉窦(20.9%)、四肢深静脉(14.9%)、门静脉(10.2%)、肺栓塞(7.2%)等,此外血栓形成亦可见于动脉系统,如颅内动脉(4.9%)、冠状动脉(3.3%)等。我国人群中,PNH血栓形成最常见于腹部静脉(73.2%),其次为四肢深静脉(33.8%)、颅内血管(29.6%)、冠状动脉(18.3%)和眼静脉(4.2%)^[5]。

(4) 平滑肌功能障碍:血管内溶血可引起游离血红蛋白增多,使一氧化氮过量消耗,继而导致平滑肌功能障碍,临床表现为吞咽困难、头痛、腰痛、背痛、腹痛、胃胀、食管痉挛、勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)、肺动脉高压等,少见情形包括胆囊管运动障碍、急性胰腺炎、十二指肠或结肠缺血和溃疡(可能与同时存在血栓相关)。

2.2 诊断

推荐意见

(1) 临床表现符合PNH,流式细胞术检测发现至少2系细胞存在GPI缺陷克隆,可明确诊断PNH(证据等级:高;推荐强度:强)。

(2) 检测荧光标记嗜水气单胞菌溶素前体的变异体(fluorescent aerolysin, FLAER)是目前诊断PNH最为敏感且特异的方法(证据等级:高;推荐强度:强)。

流式细胞术可检测不同血细胞群体GPI锚链蛋白及锚缺失情况、精确量化PNH克隆大小,尤其对PNH小克隆的检出具有极高灵敏度,已成为当前PNH检测的金标准。若患者临床表现符合PNH,流式细胞术检测发现至少2系细胞存在GPI缺陷克隆,可明确诊断PNH^[8]。PNH流式细胞术检测外周血中成熟细胞群(粒细胞、单核细胞和红细胞)时,粒细胞是首选检测细胞,测定FLAER是诊断PNH较为敏感且特异的方法。

评估活动性溶血的指标:全血细胞计数、网织红

细胞计数、血清乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、胆红素及结合珠蛋白, 尤其 LDH 是评估溶血严重程度较为敏感的指标。PNH 患者易合并缺铁, 可检测铁蛋白、转铁蛋白饱和度和可溶性转铁蛋白受体等判断患者缺铁情况。

PNH 血栓形成的诊断: 已明确诊断 PNH 的患者, 影像学在典型部位 (如肝静脉、四肢深静脉、颅内静脉等) 发现血栓形成, 无论伴或不伴相关临床表现, 均可认为血栓形成与 PNH 有关。以血栓形成为首诊症状, 此前未诊断 PNH 的患者, 如具有以下特征: (1) 年轻; (2) 血栓形成出现于常见疾病的非好发部位, 如腹腔内静脉、颅内静脉、真皮层静脉; (3) 存在溶血证据; (4) 存在血细胞减少的现象。应考虑血栓是否由 PNH 所致并进行流式细胞术检测 PNH 克隆^[7]。

2.3 治疗

PNH 的治疗可分为传统治疗和补体抑制剂靶向治疗。其中传统治疗包括: (1) 对症治疗: 在补体抑制剂出现前, 以对症支持治疗为主, 包括红细胞输注、补充铁剂和叶酸、碱化尿液等。(2) 免疫抑制剂: 合并骨髓衰竭的患者, 可采用环孢素或环孢素联合抗胸腺细胞免疫球蛋白 (anti-thymocyte globulin, ATG) 治疗, 也可联合促血小板生成素受体激动剂、

雄激素等; (3) 异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT); (4) 针对血栓的治疗。

2.3.1 allo-HSCT

推荐意见

(1) 在补体抑制剂时代, allo-HSCT 适应证: ①合并严重的难治性骨髓衰竭; ②伴有其他恶性血液病; ③补体抑制剂疗效欠佳, 出现反复溶血和/或血栓形成, 输血依赖 (证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

(2) 血栓形成对 allo-HSCT 移植效果具有显著的负面影响 (证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

即使在补体抑制剂治疗时代, allo-HSCT 仍是 PNH 治疗的重要策略, 且是目前治愈 PNH 的唯一方法, 其适应证: (1) 合并严重的难治性骨髓衰竭; (2) 伴有其他恶性血液病, 如骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病等; (3) 补体抑制剂疗效欠佳, 出现反复溶血和/或血栓形成, 输血依赖^[9]。移植预处理方案: PNH 移植早期以清髓预处理 (myeloablative conditioning, MAC) 方案为主, 近年来则以减低强度预处理 (reduced-intensity conditioning, RIC) 方案为主 (表 1), 目前尚缺乏 PNH 移植的统一预处理方案。报道显示, 同胞相合移植时采用环磷酰

表 1 PNH 移植预处理方案

Tab. 1 Conditioning regimens of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for PNH

清髓预处理方案	减低强度预处理方案
Bu+Cy	Cy+ATG
Bu: 3.2 mg/(kg·d), 连续 4 d	Cy: 50 mg/(kg·d), 连续 4 d
Cy: 60 mg/(kg·d), 连续 2 d	ATG (马来源): 总剂量 60~90 mg/kg
TBI+Cy+ATG	Cy+Flu+ATG
TBI: 分次照射, 总剂量 12~14 Gy	Cy: 60 mg/(kg·d), 连续 2 d
Cy: 60 mg/(kg·d), 连续 2 d	Flu: 25 mg/(m ² ·d), 连续 5 d
ATG (马来源): 总剂量 60 mg/kg	ATG (马来源): 总剂量 160 mg/kg
	或
	Cy: 50 mg/(kg·d), 连续 2 d
	Flu: 30 mg/(m ² ·d), 连续 6 d
	ATG (兔来源): 总剂量 12.5 mg/kg
	Bu+Cy+ATG
	Bu: 3.2 mg/(kg·d), 连续 2 d
	Cy: 50 mg/(kg·d), 连续 4 d
	ATG (兔来源): 总剂量 10 mg/kg
	Bu+Flu+ATG
	Bu: 3.2 mg/(kg·d), 连续 3 d
	Flu: 30 mg/(m ² ·d), 连续 5 d
	ATG (兔来源): 总剂量 8~10 mg/kg

PNH (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria): 阵发性睡眠性血红蛋白尿症; Bu (busulfan): 白消安; Cy (cyclophosphamide): 环磷酰胺; TBI (total body irradiation): 全身放疗; ATG (anti-thymocyte globulin): 抗胸腺细胞免疫球蛋白; Flu (fludarabine): 氟达拉滨

胺 (cyclophosphamide, Cy)+氟达拉滨 (fludarabine, Flu)+ATG 预处理, 非血缘或亲缘半相合移植时采用白消安 (busulfan, Bu)+Cy+ATG 预处理均可成功植入移植物并取得良好的移植结果^[10-11]。移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 的预防: 同胞相合移植时多采用环孢素/他克莫司+/-短程甲氨蝶呤, 非血缘或亲缘半相合移植时多采用环孢素/他克莫司+吗替麦考酚酯+/-短程甲氨蝶呤。

移植结局: 国外一项研究分析了PNH患者allo-HSCT移植效果的影响因素, 结果显示有血栓形成是移植效果更差的危险因素, 而PNH亚型、预处理强度、供者类型 (同胞相合、非血缘或亲缘半相合) 及移植物来源 (骨髓、外周血、脐血) 对移植效果均无显著影响^[12]。我国相关报道显示, 同胞相合移植和亲缘半相合移植者的3年生存率相似 (93.3%比86.5%)^[13]。Ⅲ~Ⅳ级急性GVHD发生率为2.3%~12.7%, 中重度慢性GVHD发生率约为9.7%^[10,12-14], 移植相关死亡率约为6%~10%。近年来PNH移植结局有了明显改善, 这主要得益于移植相关死亡率的降低及补体抑制剂的应用。在移植前后使用Eculizumab (依库珠单抗) 控制PNH症状并预防移植后早期暴发性溶血、血栓形成的尝试已取得良好的初步结果: 6例于移植前应用, 2例于移植后应用, 中位随访2.3年时患者均实现移植后无病生存, 且移植后应用依库珠单抗的患者急性GVHD为无或轻度, 无慢性GVHD发生^[10]。

2.3.2 血栓的治疗

推荐意见

(1) PNH患者若出现急性血栓形成, 排除相应禁忌证后, 应使用低分子肝素或肝素抗凝 (证据等级: 高; 推荐强度: 强), 并开始依库珠单抗治疗 (证据等级: 高; 推荐强度: 强), 同时推荐长期抗凝二级预防 (证据等级: 中; 推荐强度: 选择性推荐)。

(2) 对于PNH急性血栓形成但合并血小板减少的患者, 应在全面评估出血风险的前提下谨慎进行抗凝治疗 (证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

(3) PNH患者是否进行血栓一级预防尚无定论, 目前无充分证据表明其可从常规预防性抗凝治疗中获益 (证据等级: 低; 推荐强度: 选择性推荐)。

(4) 在补体抑制剂治疗时代, 造血干细胞移植适应证为合并严重的难治性骨髓衰竭或向高危髓系疾病转化可能的PNH, 及对补体抑制剂反应不佳的PNH患者 (证据等级: 中; 推荐强度: 强)。

(5) 补体抑制剂可靶向抑制补体途径激活, 为具有临床溶血症状的PNH患者的首选治疗方式 (证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

(6) C5补体抑制剂可显著增加奈瑟菌属感染风险, 使用C5补体抑制剂的患者用药前应接受流行性脑脊髓膜炎 (下文简称“流脑”) 疫苗接种, 并优选在用药前2周以上接种疫苗 (证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

2.3.2.1 抗凝

在血栓栓塞诊断明确, 无抗凝禁忌时应立即启动抗凝治疗, 首选低分子肝素或肝素。如无条件开始补体抑制剂治疗, 建议在排除相应禁忌证后进行长期抗凝二级预防^[10], 可采用华法林、低分子肝素或口服抗凝剂 (如直接凝血酶抑制剂及凝血因子Xa抑制剂)。

2.3.2.2 溶栓

通过重组组织型纤溶酶原激活剂或尿激酶行溶栓治疗通常作为潜在危及生命、常规抗凝治疗无效时的替代治疗, 需警惕出血风险。

2.3.2.3 补体抑制剂

回顾性研究表明, 使用依库珠单抗治疗期间PNH患者年血栓栓塞事件发生率显著低于治疗前 (1.07%比7.37%)^[15]。肝血管受累的PNH患者依库珠单抗治疗期死亡率 (2.6%比8.7%)、血栓复发率 (0.5%比2.8%) 均比非治疗期降低^[16]。出现血栓形成的PNH患者, 应尽快使用补体抑制剂。对于已接受补体抑制剂治疗的患者, 继续抗凝治疗可进一步降低血栓事件发生率^[17]。目前, 使用补体抑制剂后抗凝治疗的疗程尚无定论, 持续长期抗凝或抗凝治疗与补体抑制剂治疗重叠3~6个月, 如无其他诱发因素, 溶血控制良好的患者可考虑停止抗凝治疗。

2.3.2.4 介入或手术治疗

经颈静脉肝内门体静脉分流术 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 是PNH并加综合征的一种治疗方式^[18]。按照血栓发生部位及病情严重程度, 其他可采取的手术方式包括脾切除、支架植入、开颅手术、肠切除和肺叶切除术等^[5]。在脾静脉血栓形成的患者中, 脾切除和断流术或选择性脾动脉栓塞术可明显减轻脾功能亢进引起的血细胞减少并降低门静脉压力^[19]。

2.3.2.5 PNH血栓形成的预防

病例对照研究表明, 虽然PNH克隆>50%的血栓形成高危患者接受华法林一级预防后10年内血栓形成

发生率显著低于未服用华法林者 (0 比 36.5%)^[20], 但可见严重出血事件。PNH 患者可能伴随血小板减少而出现出血风险增加, 且中国 PNH 患者血栓栓塞的发生率显著低于欧美国家 (6.7% 比 32.5%)^[21], 故目前中国患者尚不推荐常规预防性抗凝治疗。

2.3.3 补体抑制剂治疗

2.3.3.1 适应证

补体抑制剂适用于经典型, 或合并骨髓衰竭且伴有相对较大 PNH 克隆及具有临床溶血症状的 PNH 患者。应用指征: LDH 升高 (≥ 1.5 倍正常值上限) 且存在以下症状: (1) 具有中度或重度 PNH 症状 (如严重贫血、慢性疲劳、疼痛、呼吸困难、吞咽困难、ED 等); (2) 已发生或正在发生 PNH 并发症, 如血栓形成或肾功能不全; (3) 依库珠单抗可用于妊娠期间, 特别是有流产史或其他妊娠并发症。

2.3.3.2 补体抑制剂的种类及特点

补体抑制剂分为远端和近端 2 种, 前者为补体 C5 抑制剂, 如依库珠单抗、Ravulizumab (雷夫利珠单抗) 和 C3 抑制剂 [Pegcetacoplan (佩格塞塔科普兰)]、补体旁途径抑制剂 [B 因子抑制剂 Iptacopan (伊普可泮)、D 因子抑制剂 Danicopan (达尼科潘)]、H 因子抑制剂等。

依库珠单抗可有效延长经典型 PNH 患者的生存期^[22], 显著减少血管内溶血、降低血栓事件风险^[23], 并可改善肾功能、降低肺动脉高压发生率、减轻平滑肌功能障碍, 且妊娠期可用。使用方法: 前 4 周每周 1 次静脉输注 600 mg, 第 5 周及后续每 14 \pm 2 天静脉输注 900 mg。雷夫利珠单抗是长效 C5 抑制剂, 每 8 周给药 1 次, 可明显降低患者输注负担, 且疗效不劣于依库珠单抗^[24]。可伐利单抗与 C5 的结合位点不同于依库珠单抗, 其可克服因 C5 基因多态性导致的依库珠单抗效果不佳^[25], 但 C5 抑制剂对补体上游 C3 介导的血管外溶血无效。近端补体抑制剂如佩格塞塔科普兰可与补体 C3 及 C3b 结合, 同时控制血管内及血管外溶血, 疗效明显优于依库珠单抗^[26]。补体旁途径抑制剂亦对血管内溶血和血管外溶血均有疗效, 伊普可泮是首个 B 因子靶向抑制剂, 单药口服控制 PNH 溶血具有良好的疗效及安全性^[27-28]。D 因子抑制剂达尼科潘与 C5 抑制剂联合治疗可明显提高 PNH 患者血红蛋白水平, 改善血管外溶血^[29]。目前经批准上市且纳入我国医保的补体抑制剂药物仅有依库珠单抗, 其他药物可按说明书中的适应证选

用。需注意, 补体抑制剂仅通过阻断补体激活而发挥作用, 并无法解决 PIGA 突变导致的 GPI 缺陷及其所致的红细胞大量堆积, 一旦停药将会导致溶血暴发, 因此需终身治疗。

2.3.3.3 C5 补体抑制剂相关感染风险和预防

C5 补体抑制剂可阻断补体级联反应末端的补体蛋白 C5, 而补体系统是人体免疫的重要组成部分, C5 缺陷或水平下调可降低机体溶解杀伤病原体或细胞的能力, 继而导致反复奈瑟菌属感染, 尤其是脑膜炎奈瑟菌所致的流脑、菌血症, 及淋病奈瑟菌所致全身淋球菌感染等。据估计, 补体终末途径缺陷人群脑膜炎球菌的感染风险可达普通人群的 5000~10 000 倍, 年绝对感染风险可达 0.5%^[30-31]。

药物上市后安全性研究显示, 依库珠单抗累积暴露量为 28 518 人年 (其中 PNH 患者为 21 016 人年), 共报道 76 例脑膜炎球菌感染, 累积发病率为 0.25/100 人年, 其中 8 例死亡, 累积死亡率为 0.03/100 人年^[32]。脑膜炎球菌易感性增加是依库珠单抗使用后最大的感染风险。在该研究中, PNH 人群的其他感染总发生率约为 5.8/100 人年, 主要包括肺炎、菌血症/脓毒血症与脓毒症休克、泌尿系感染、葡萄球菌感染及病毒感染。可伐利单抗在中国 PNH 人群中的 COMMODORE 3 研究共纳入 51 例患者, 报道的感染事件包括上呼吸道感染 ($\geq 10\%$) 和菌血症 (不良事件 3/4 级)^[33]。

国际上多数 PNH 指南或共识建议使用 C5 补体抑制剂的患者接受流脑疫苗接种, 并优选在首剂 C5 补体抑制剂用药的 2 周前接种疫苗。欧美国家通常推荐同时接种四价流脑疫苗 (覆盖 A、C、W、Y 血清群) 和 B 血清群流脑疫苗^[34-35]。对于 2 岁以下患儿或疫苗接种不足 14 d 的人群 (如有紧急治疗需求的 PNH 患者), 应同时使用预防性抗生素 (通常为青霉素) 至疫苗接种后 2 周。每隔 3~5 年应进行疫苗重复接种。需注意, 在使用 C5 补体抑制剂人群中, 疫苗免疫可能无法完全预防脑膜炎球菌的临床感染^[32,36]。

我国流行病学调查显示, 国内流行的流脑菌株以 A 群为主, 近年来 B 群和 C 群感染率出现上升趋势, 呈多元化流行的特征。目前国内尚无针对 B 群流脑的疫苗上市。对于使用 C5 补体抑制剂的 PNH 患者, 推荐在用药前 2 周以上接种覆盖 A、C、W、Y 群脑膜炎球菌多糖疫苗或多糖结合疫苗, 并每 5 年接种 1 次加强针; 对于 2 岁以下人群, 应按计划免疫程序进行起始接种, 加强免疫频次同前^[37]。

3 消化系统受累

3.1 临床表现

推荐意见

(1) 建议对自发性布加综合征患者行PNH筛查(证据等级:中;推荐强度:强)。

(2) 对于出现溶血性贫血、门静脉高压并发症的患者,如影像学检查提示血栓形成,应高度怀疑PNH,并进行PNH诊断性检查(证据等级:中;推荐强度:选择性推荐)。

PNH患者消化系统受累主要包括腹痛、缺血性肠病、布加综合征及其他腹腔内脏血管血栓形成。游离血红蛋白增多导致一氧化氮消耗过度,使得肠道平滑肌痉挛引起腹痛症状,约见于40%的PNH患者^[9]。我国两项临床研究显示,分别有22.83%(21/92)和38.87%(199/512)的PNH患者存在腹痛^[5,38]。此外,由于PNH患者血栓形成的风险增高,当微血栓形成于内脏血管时,将会导致缺血性肠病。缺血性肠病的症状以腹痛最为多见,亦可出现消化道出血、溃疡、肠漏等。北京协和医院一项研究显示,PNH并发缺血性肠病好发于青中年,中位发病年龄为31岁,男性多见,主要临床表现为腹痛(5/6)、消化道出血(5/6),内镜下以小肠受累、多发节段性病变为主要特征^[39]。

布加综合征是肝静脉或肝上段的下腔静脉阻塞引起肝后性门静脉高压症所致^[7],表现为腹痛、肝脏迅速肿大、黄疸和腹水,有时也可见无症状的血栓形成。门静脉高压可导致食管-胃静脉曲张破裂出血,并可能因肝硬化引起顽固性腹腔积液、肝性胸腔积液。数据显示,10%~25%的PNH患者合并布加综合征^[40],约19%的布加综合征患者的病因为PNH^[41]。对于自发性布加综合征患者,建议行PNH筛查。布加综合征患者中,PNH组治疗后6年内生存率显著低于非PNH组(70%比83%)^[7,16]。

其他腹腔内脏血管血栓形成:门静脉血栓在PNH血栓中约占比10%^[42],部分患者可出现肝前性门静脉高压,引起脾肿大、脾功能亢进及血小板减少,使出血和凝血之间的平衡难以维持^[19]。肠系膜动静脉血栓形成可引起外周系膜短暂缺血,部分病例可出现缺血性肠病,也可见肠梗阻的症状和体征,临床表现以腹痛为主,可伴发热、梗阻及直肠出血。

3.2 诊断

推荐意见

(1) 对伴发缺血性肠病的PNH患者进行诊断时推荐行肠镜(证据等级:高;推荐强度:强)、CT及CT血管造影、超声、MRI检查(证据等级:中;推荐强度:强)。

(2) 对伴布加综合征的PNH患者进行诊断时推荐行超声(证据等级:高;推荐强度:强)、增强CT或MRI(证据等级:中;推荐强度:强)、血管造影或肝活检检查(证据等级:高;推荐强度:选择性推荐)。

PNH合并缺血性肠病:在满足PNH诊断的基础上,应进行以下检查和评估。影像学检查:包括腹盆腔增强CT+血管重建、小肠MRI或肠道超声,以评估肠道形态及血供状态、是否有动静脉血栓或狭窄等。结肠镜检查:观察肠道黏膜改变,如溃疡、炎症、出血等,同时还可进行组织活检,以明确缺血性肠病的诊断。在影像学检查中,静脉血栓引起的肠缺血可表现为局部或节段性肠壁增厚,肠腔略增宽,系膜脂肪混浊,可伴有系膜“梳状征”,反复发作可继发肠管狭窄。内镜检查通常可见不规则的环形溃疡病灶,受损黏膜与未受损黏膜间分界明显^[39]。

PNH合并布加综合征:在满足PNH诊断的基础上,应进行以下检查和评估。影像学检查:包括超声、增强CT/MRI。影像学检查表现为肝脏弥漫性增大、密度减低;下腔静脉狭窄、肝静脉变细甚至缺如;腹水及侧支血管形成。若无创检查结果为阴性或无法诊断,可行静脉造影。静脉造影可明确受累的血管,以指导后续治疗^[43]。一般情况下,经无创检查可明确诊断,但若仍未发现相关证据,可考虑进一步行肝活检。

3.3 治疗

推荐意见

(1) 由PNH引发的缺血性肠病患者推荐进行抗凝治疗(证据等级:高;推荐强度:强),并应同时采用补体抑制剂治疗PNH(证据等级:中;推荐强度:强)。

(2) 由PNH引发的布加综合征患者推荐行抗凝治疗(证据等级:高;推荐强度:强),并应同时采用补体抑制剂治疗PNH(证据等级:高;推荐强度:强)。对于球囊扩张治疗失败或不宜行球囊扩张治疗的患者,可在抗凝的基础上接受TIPS治疗(证据等级:低;推荐强度:选择性推荐)。

(3) 围术期 PNH 患者需警惕溶血危象, 建议术前 1 个月开始使用补体抑制剂治疗, 并予以输注红细胞支持治疗 (证据等级: 中; 推荐强度: 选择性推荐)。

针对 PNH 患者出现的消化系统受累, 首先应控制原发病活动。缺血性肠病的治疗目标是恢复血流, 防止或减少组织坏死, 治疗方法包括药物治疗和手术治疗。有研究表明, 使用依库珠单抗规律治疗 PNH 后, 缺血性肠病亦得到控制且未再复发^[44]。对于药物治疗无效或症状严重的缺血性肠病, 需进行手术干预, 切除坏死肠段或进行动脉重建。若合并肠漏, 可在营养支持的基础上行外科手术治疗以封闭肠漏、修复肠道缺损。

布加综合征及门静脉、脾静脉血栓的治疗亦首先控制原发病活动。此外, 应遵循以下治疗原则:

(1) 如无禁忌, 应尽快启动抗凝治疗。

(2) 溶栓: 溶栓治疗 PNH 合并腹腔静脉血栓缺乏相关证据, 目前仅可参考深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 的治疗经验。排除溶栓禁忌后, 急性血栓形成、无门静脉海绵样变性、无肝硬化基础、不合并或仅轻度门静脉高压的患者可考虑溶栓治疗。局部溶栓的方式包括经皮经肝穿刺插管及肠系膜上动脉插管溶栓等。由于经皮穿刺途径存在出血风险, 需谨慎选择。经肠系膜上动脉插管间接溶栓相对安全, 但目前仅有单中心研究病例或个案报道, 临床安全性及有效性亟待进一步验证。溶栓治疗期间需密切监测 D-二聚体水平及凝血功能, 溶栓治疗 3 d 时评估目标血管再通情况, 后续可根据患者情况继续口服抗凝药物。

(3) 血管成形术 (球囊扩张及支架置入术): 通过球囊扩张可再通被阻塞的血管, 必要时同步或分步行血管内支架植入以维持血管的开放状态。治疗指征: 在急慢性血栓形成的基础上, 存在门静脉主干及其各大属支包括脾静脉和肠系膜上、下静脉均有血栓形成且无法行分流术者。主干血管闭塞时间长、血管狭窄重、主干无法开通或血管内膜损伤、血管弹性明显下降时, 不适宜行血管成形术。如闭塞的血管开通困难, 则存在刺破血管或支架进入游离腔隙的风险。

(4) 如初始治疗失败, 可采取 TIPS 或外科分流术为肝脏减压^[45]。存在急性肝衰竭的患者可行肝移植手术。TIPS 是指经颈静脉入路, 自肝静脉穿刺至肝内门静脉, 在肝静脉与门静脉之间建立门-体分流通道, 以达到降低门静脉压力目的的一种治疗手段。该措施可被用以缓解 PNH 患者肝静脉血栓导致的布加综合

征, 但其可行性和分流通道长期通畅性需进一步研究。PNH 患者行 TIPS 治疗的指征: ①食管-胃静脉曲张破裂出血: 预防食管静脉曲张破裂出血时, TIPS 或外科手术均可作为内镜联合治疗失败时的二线治疗方法。但在肝功能较差时, 建议优先选择覆膜支架 TIPS^[46]。发生保守治疗难以控制的胃静脉出血时, TIPS 可作为挽救措施, 此时还需对曲张静脉进行栓塞。②肝硬化引起腹腔积液: 对于肝硬化顽固性或复发性腹腔积液患者, 建议优先行 TIPS 治疗^[47]。③肝性胸腔积液: 在低盐饮食控制及利尿剂治疗无效的情况下, TIPS 为可供选择的治疗方式之一。④门静脉血栓: 门静脉血栓曾为 TIPS 的相对禁忌证, 随着影像手段的进步和操作经验的积累, 该观念已逐步发生改变。如门静脉血栓患者在规范抗凝治疗基础上症状进一步加重, 或存在抗凝禁忌或 6 个月抗凝治疗无效, 可考虑行 TIPS^[48]。当存在门静脉海绵表型、门静脉纤维化或肝内门静脉血栓时, 操作失败或并发症发生率相对较高。

PNH 慢性溶血引起胆囊结石的患者常行内镜下括约肌切开术、内镜下逆行胆道引流或胆囊切除术治疗。围术期 PNH 患者存在因感染、手术等发展为溶血危象的风险, 建议需要行择期手术的患者至少在术前 1 个月开始使用补体抑制剂治疗, 以实现溶血的良好控制。对于未采用补体抑制剂治疗的患者, 术前输注成分血可减少溶血恶化, 也被推荐为 PNH 患者围术期管理的手段之一。

4 泌尿系统受累

推荐意见

(1) PNH 急性溶血伴急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的对症治疗, 建议采用水化、碱化尿液、袪利尿剂利尿, 必要时行肾脏替代治疗 (证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

(2) PNH 急性肾静脉血栓形成患者建议抗凝治疗, 而急性肾静脉血栓形成伴显著肾功能受损时, 建议介入溶栓治疗 (证据等级: 中; 推荐强度: 选择性推荐)。

(3) 补体抑制剂可预防 AKI 的发作并延缓慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 进展, 宜尽早开始治疗 (证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

4.1 临床表现

肾功能损伤是 PNH 除血栓栓塞事件外的又一大并发症。PNH 急、慢性溶血可通过多种机制介导肾功能损伤, 甚至出现肾功能衰竭。肾功能不全可使

PNH 患者死亡风险增高 8 倍，而肾功能衰竭则是 8%~18% 的 PNH 患者主要死亡原因^[49-50]。肾脏受累包括 AKI、CKD、范可尼综合征及肾静脉血栓形成。

在未经补体抑制剂治疗的 PNH 患者中，AKI 发生率约为 15%，其中约 1/3 需透析支持^[51]。数据显示，PNH 患者 CKD 风险较一般人群升高 6 倍^[51-52]。约 14%~65% 的 PNH 患者存在不同程度的肾功能不全，约 3% 的 PNH 患者进展为终末期肾病^[5,51,53]。范可尼综合征表现为肾性糖尿、氨基酸尿、低磷血症、近端肾小管酸中毒等。PNH 合并范可尼综合征以个案报道为主，由于症状隐匿，真实的发病率可能被低估。在发生范可尼综合征的 PNH 患者中，近端肾小管功能障碍常与 CKD 并存。

PNH 患者肾脏受累 MRI 影像特征：正常肾脏皮质在 T1 加权像 (T1-weighted imaging, T1WI) 序列上的信号强度略高于髓质，呈等或略低信号，皮髓质分界清晰；在 T2 加权像 (T2-weighted imaging, T2WI) 序列上，与正常肾脏髓质信号相似，均为略高信号。PNH 患者肾小管上皮细胞内由于含铁血黄素沉积，在 T1WI 序列上双肾皮质信号减低，皮髓质信号比倒置，在 T2WI 序列上皮质呈明显低信号。由于 PNH 患者存在血管内溶血，肝、脾通常无异常铁沉积，而仅出现肾脏铁沉积，但如果患者多次接受输血治疗，MRI 也可出现肝、脾信号减低。

4.2 病理生理机制

PNH 急、慢血管内溶血可通过多种机制导致肾脏损害。急性血管内溶血可导致游离血红蛋白释放，经肾小球滤过后产生血红蛋白尿，对肾小管具有直接毒性。血红蛋白还可与 Tamm-Horsfall 蛋白结合，产生血红细胞管型，阻塞肾小管。游离血红蛋白与一氧化氮结合后可介导肾脏内血管收缩，尤其在肾髓质中可引起严重且持久的低氧和肾小管坏死^[54-55]。慢性血管内溶血则可使肾小管上皮细胞反复暴露于血红蛋白中，引起肾小管尤其是近曲小管含铁血黄素沉积，以致肾小管损伤。此外，PNH 复发性微血管血栓形成可导致肾皮质缺血性坏死，髓质微梗死，介导肾小管萎缩和间质纤维化，肾功能受损。

4.3 治疗

AKI 是 PNH 的急性并发症。急性溶血伴 AKI 的治疗措施包括：水化、碱化尿液 (纠正尿液 pH 值至 >6.5)、袢利尿剂利尿，必要时行肾脏替代治疗。急性血栓形成者建议抗凝治疗，而急性肾静脉血栓致明显肾功能受损时，建议介入溶栓治疗。

应尽早开始补体抑制剂治疗，以改善临床结局。

在原发病治疗方面，肾功能不全患者对依库珠单抗的耐受性良好，可预防 AKI 进一步发作，并延缓 CKD 进展。约 70%~80% 的 PNH 患者在应用依库珠单抗治疗期间肾功能可保持稳定，约 20%~25% 的患者肾小球滤过率得到改善，且基线肾功能为 CKD 1~2 期患者肾功能改善的比例高于基线肾功能为 CKD 3~5 期患者^[51,56]。对于已发生范可尼综合征的患者，补体抑制剂治疗后范可尼综合征可持续存在。

5 神经系统受累

推荐意见

(1) PNH 患者若合并使用口服避孕药、妊娠或产褥期、恶性肿瘤、感染、头部外伤及脱水等危险因素时，颅内静脉系统血栓形成 (cerebral venous thrombosis, CVT) 发生风险增高，尤其当患者出现头痛、视物模糊或复视、局灶性神经功能障碍、癫痫发作等症状时，需警惕 CVT (证据等级：低；推荐强度：选择性推荐)。

(2) 对于疑似 CVT 患者，CT/CT 静脉成像 (CT venography, CTV)、MRI/MR 静脉成像 (MR venography, MRV) 均可作为主要的检查方法；MRI/MRV 可准确诊断大多数 CVT，磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI)、T2WI 或弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 序列有助于提高 CVT 诊断率，如仍无法明确诊断或拟行血管内介入治疗时可完善数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) (证据等级：低；推荐强度：选择性推荐)。

(3) PNH 合并 CVT 患者在积极治疗 PNH 的同时，无禁忌情况下应尽早启动抗凝治疗 (证据等级：低；推荐强度：选择性推荐)。

PNH 引起的神经系统并发症主要是颅内动静脉血栓形成。其中以 CVT 较为常见，发生率为 2%~8%^[57]，颅内静脉或静脉窦血栓形成后可使血液回流受阻或脑脊液循环障碍，导致颅内高压和局灶性脑损害。PNH 患者颅内动脉血栓形成可引发缺血性脑卒中。

5.1 CVT 临床表现

青年女性多见，与非 PNH 相关 CVT 患者相比，PNH 患者诊断为 CVT 时的年龄更小 (中位 29 岁)，既往或合并其他部位静脉血栓的比例及死亡率均更高^[58]。上矢状窦血栓形成是 CVT 最常见的类型，患者在后续病程中发生出血性梗死的风险随之升

高^[59-60]。多数患者急性或亚急性起病，临床表现与静脉血栓形成部位、严重程度相关，包括颅内高压相关症状（头痛最为常见，占比70%~90%，可表现为孤立性头痛；呕吐、视物模糊、视野缺损、视盘水肿），局灶神经系统症状（肢体无力、感觉障碍、失语、偏盲等），癫痫发作（可为皮层静脉血栓形成的唯一症状），广泛脑受累症状（意识障碍、认知功能障碍等），其他少见症状（雷击样头痛、先兆偏头痛、颅神经麻痹、精神症状、耳鸣），部分患者可无症状（如部分皮层静脉血栓形成）^[60]。神经系统受累时通常病情复杂、进展快，应引起重视。

5.2 PNH患者并发CVT的诊断

5.2.1 临床疑诊CVT

(1) 危险因素：PNH是CVT的高危因素，同时合并使用口服避孕药、妊娠或产褥期、恶性肿瘤、感染、头部外伤及脱水等危险因素的患者发生CVT风险将进一步增高。(2) 临床表现：头痛（尤其是新发头痛或既往原发性头痛患者出现不同于以往特征的头痛）、具有颅内压增高的症状或体征、局灶性神经功能障碍（尤其是不符合特定血管分布或累及多个血管区域时）、癫痫发作。

5.2.2 影像学检查

临床症状疑诊CVT时，CT/CTV、MRI/MRV均可作为主要的检查方法。其中MRI/MRV可准确诊断大多数CVT，SWI、T2WI或DWI序列有助于提高CVT诊断率，常规影像学仍无法明确诊断或拟行血管内介入治疗时，可完善DSA。诊断依据为脑静脉血栓的直接及间接征象^[61]：(1) 直接征象：血栓在不同时期有不同的影像特点：急性期时血栓在CT图像上呈高密度影（如条索征、三角征），在MRI T1WI图像呈等信号、T2WI图像见血管流空信号消失；亚急性期时CT图像密度减低，MRI T1WI图像呈高信号；慢性期时CT图像呈低密度，MRI T1WI、T2WI图像呈低信号。增强CT或MRI可见静脉血栓部位充盈缺损（如空三角征）。MRV或CTV或DSA可见受累静脉（窦）狭窄或闭塞。(2) 间接征象：为静脉血栓形成后的继发改变，包括静脉引流区域的脑实质损害（脑水肿、脑出血或凸面蛛网膜下腔出血、静脉性梗死，不符合动脉供血分布）、代偿增多或扩张的皮层或深髓静脉影（SWI/T2WI/FLAIR序列的敏感性更高）^[62]。

5.2.3 实验室检查

(1) D-二聚体升高可辅助CVT的诊断，但阴性者不能除外。(2) 易栓症相关检查：抗磷脂抗体、

狼疮抗凝物、蛋白C、蛋白S等。(3) 其他：炎症、免疫、感染及肿瘤指标，必要时腰穿评估有无中枢神经系统感染。

5.3 PNH并发CVT的治疗

包括针对PNH的治疗和针对CVT的治疗两方面。针对PNH的治疗主要为补体抑制剂，其可有效减少血栓形成，应尽早使用。单纯抗凝无法有效预防血栓复发，若正在使用补体抑制剂，建议增加补体抑制剂的剂量。针对CVT的治疗包括^[63]：(1) 抗凝治疗：无禁忌者应尽早启动抗凝治疗，且少量颅内出血并非抗凝的绝对禁忌证。急性期可使用低分子肝素或肝素治疗，疗程为1~4周。急性期后应继续口服抗凝药物，如华法林。新型口服抗凝药物如达比加群、利伐沙班等在PNH患者中尚缺乏高级别证据。PNH并发CVT患者的抗凝疗程需结合是否应用补体抑制剂、原发病控制情况、血栓病程、血小板计数等个体化决策^[64]。(2) 血管内治疗：其安全性和有效性尚待评估，是否启动血管内治疗需个体化分析。抗凝治疗无效、无严重颅内出血、重症患者可考虑局部溶栓；已有颅内出血或其他方法治疗无效的急性/亚急性患者可考虑机械取栓或球囊扩张成形术；慢性血栓相关静脉窦狭窄和颅内高压患者可考虑支架植入。(3) 对症治疗：可采用头高脚低位、过度换气、甘露醇或其他高渗药物降低颅内高压，并注意避免过度脱水后加重高凝状态。若上述治疗仍出现难以控制的颅内高压，经权衡利弊可考虑去骨瓣减压、视神经鞘减压等手术治疗。对于存在癫痫发作的患者，应尽早使用抗癫痫药物，无癫痫发作的患者不推荐预防性使用抗癫痫药物。

6 呼吸系统受累

6.1 临床表现

PNH患者呼吸系统受累主要表现为呼吸困难和肺栓塞。(1) 呼吸困难是PNH患者的常见症状，主要原因包括：①贫血引起组织供氧不足，导致呼吸困难，呼吸困难程度与贫血严重程度相关；②肺血栓栓塞引起呼吸困难，可突然发生或加重，也可表现为慢性呼吸困难；③肺动脉高压：肺栓塞和肺循环中一氧化氮大量消耗可导致肺动脉高压。(2) 肺栓塞：肺栓塞是因各种血栓阻塞肺动脉或其分支所导致的一组疾病，其可显著增加PNH患者死亡风险^[6]。PNH患者合并肺栓塞的发生率及其临床表现严重程度可存在极大差异，一些报道中未见PNH病例发生肺栓塞，

部分研究中肺栓塞发生率为 18.2%~30%^[65]；轻者可无症状，为偶然检查时发现，重者可出现血流动力学不稳定甚至猝死。常见症状包括：呼吸困难与气促、胸膜炎性胸痛、晕厥、咳嗽、咯血、心悸、低血压和/或休克、猝死。需注意的是，PNH 患者因贫血常伴有慢性呼吸困难，肺栓塞症状易被漏诊。

6.2 诊断

推荐意见

(1) PNH 患者出现呼吸困难症状时，需评估贫血程度、积极治疗原发病（证据等级：中；推荐强度：选择性推荐），并综合评价是否存在肺栓塞、肺动脉高压及其他心肺疾病（证据等级：中；推荐强度：选择性推荐）。

(2) 对于疑诊肺栓塞的患者，推荐根据是否合并血流动力学障碍而采取不同的诊断策略：血流动力学稳定者首选 CT 肺动脉造影（CT pulmonary angiography, CTPA）检查（证据等级：中；推荐强度：强）；血流动力学不稳定者，如无条件或不适合行 CTPA 检查，床旁超声心动图发现右心室负荷增加和/或肺动脉、右心腔内血栓证据，在排除其他疾病后，可按照肺栓塞进行治疗（证据等级：低；推荐强度：选择性推荐）。

PNH 患者发生呼吸困难时，首先应该评估贫血严重程度，积极纠正贫血。如出现突发性呼吸困难加重，或呼吸困难与贫血程度不匹配时，应进行以下鉴别诊断：(1) 肺栓塞：关注患者有无身体其他部位（如腹部或者下肢）血栓证据，可选择 CTPA 或肺灌注/通气显像明确诊断。(2) 肺动脉高压：可通过超声心动图进行筛查，必要时行右心导管检查明确诊断。(3) 合并其他心肺疾病。在呼吸系统方面，一般可行胸片或胸部 CT、肺功能、血气分析等辅助判断。

PNH 患者合并肺栓塞的诊断：(1) 临床可能性评估：①危险因素：PNH 是肺栓塞的高危因素，此外需关注是否合并其他静脉血栓危险因素，如手术、创伤、急性内科疾病（如心力衰竭、呼吸衰竭、感染等）、其他慢性疾病（如抗磷脂综合征、肾病综合征、炎症性肠病、骨髓增殖性疾病等）。合并其他危险因素时，肺栓塞风险将会进一步增高。②临床症状与体征：PNH 患者出现不明原因的呼吸困难、胸痛、咯血、晕厥或休克，或伴有单侧或双侧不对称性下肢肿胀、疼痛等，对肺栓塞的诊断具有重要提示意义。③可疑肺栓塞患者若发现下肢 DVT 或右心负荷增加则增加诊断为肺栓塞的可能性，但 PNH 肺栓塞与 DVT 并无明显相关性。(2) 血 D-二聚体筛查：D-二

聚体水平对于 PNH 相关肺栓塞的筛查具有一定参考价值。(3) 影像学检查：血流动力学稳定的疑诊肺栓塞患者推荐首选 CTPA。对于血流动力学不稳定的疑诊患者，如条件允许、亦建议行 CTPA 明确诊断；如无法完成 CTPA，建议行床旁超声心动图检查，一旦发现右心室负荷增加和/或肺动脉、右心腔内血栓证据，在排除其他疾病后，可按照肺栓塞进行治疗。如 PNH 患者无肺栓塞症状，不建议常规进行肺栓塞影像学检查。

6.3 PNH 合并急性肺栓塞的治疗

推荐意见

(1) 对于合并急性肺栓塞的高危 PNH 患者，如无溶栓禁忌，推荐溶栓治疗（证据等级：中；推荐强度：强），溶栓治疗前如需初始抗凝治疗，首选普通肝素（证据等级：中；推荐强度：强）。

(2) 急性肺栓塞初始抗凝推荐使用低分子肝素、肝素、磺达肝癸钠（证据等级：中；推荐强度：选择性推荐），长期抗凝可使用华法林或直接口服抗凝剂（证据等级：低；推荐强度：选择性推荐）。

(3) 经补体抑制剂治疗病情控制良好的 PNH 患者（LDH<1.5 倍正常值上限），若肺栓塞完全缓解，且无其他血栓形成的危险因素，抗凝疗程通常为 3~6 个月，无限期抗凝治疗并非必需选择（证据等级：低；推荐强度：选择性推荐）。

PNH 患者如无肺栓塞证据及既往肺栓塞病史，亦无血栓形成高危因素，不推荐常规预防性抗凝治疗。因急性内科疾病或拟行外科手术住院，可采取短期预防性抗凝治疗。PNH 患者妊娠晚期可使用低分子肝素抗凝治疗，并持续至产后 8~12 周。由于目前相关证据较为匮乏，需坚持个体化干预策略。对于合并急性肺栓塞的 PNH 患者，应尽早启动针对 PNH 的补体抑制剂治疗及针对肺栓塞的对症治疗。根据血流动力学状态，可将患者定义为高危（血流动力学不稳定）和非高危（血流动力学稳定）。针对肺栓塞的治疗措施包括支持治疗、溶栓治疗和抗凝治疗。

6.3.1 支持治疗

监测生命体征、吸氧，必要时可予以无创机械通气或经气管插管机械通气。对于合并休克或低血压的患者，需进行血流动力学监测，必要时给予血管活性药物治疗。

6.3.2 溶栓治疗

对于急性高危患者，如无溶栓禁忌，推荐溶栓治疗。溶栓药物建议选择重组组织型纤溶酶原激活剂

50 mg、尿激酶 20 000 U/kg 或重组链激酶 150 0000 U, 2 h 持续静脉滴注 (用药前应充分评估出血风险)。溶栓时间窗一般为诊断 14 d 以内, 但鉴于可能存在血栓的动态形成过程, 对于溶栓时间窗不作严格限定。

6.3.3 抗凝治疗

一旦明确诊断, 应尽早启动抗凝治疗。胃肠外抗凝药物主要包括低分子肝素/肝素或磺达肝癸钠、阿加曲班、比伐卢定等。口服抗凝药包括华法林、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班等。对于 PNH 患者合并急性肺栓塞患者, 低分子肝素或肝素抗凝仍为首选治疗, 长期抗凝可使用华法林或直接口服抗凝剂。未经治疗的 PNH 是肺栓塞复发的危险因素之一, 因此部分学者建议无限期抗凝治疗。最近研究观点认为, 抗凝治疗和补体抑制剂治疗重叠 3~6 个月的 PNH 患者, 在同时满足以下条件时可考虑停止抗凝治疗: (1) PNH 控制良好 (LDH<1.5 倍正常值上限); (2) 肺栓塞得到缓解: 症状消失, CTPA 或 V/Q 未见明显残留血栓, 超声心动图无肺动脉高压表现; (3) 不存在其他血栓形成的危险因素。接受补体抑制剂治疗后再发血栓事件时常累及更常见的部位, 如 DVT 和肺栓塞, 此类患者多合并其他血栓危险因素, 如大手术或子宫压迫等^[17]。如患者在接受充分补体抑制剂治疗期间 (即 LDH<1.5 倍正常值上限) 新发 DVT 或肺栓塞, 建议无限期抗凝治疗, 同时定期评价血栓和出血风险, 平衡风险获益比。

7 心血管系统受累

推荐意见

(1) 建议无明显活动后气短症状的 PNH 患者每年复查心电图及超声心动图评估肺动脉压力; 如出现活动后气短, 检查频率应相应增加 (证据等级: 中; 推荐强度: 选择性推荐)。

(2) PNH 患者冠状动脉内血栓形成可通过介入治疗使受累血管再通, 并尽量避免植入支架。在无禁忌的情况下, 血管再通后应予以强化抗凝及抗血小板治疗 (证据等级: 中; 推荐强度: 选择性推荐)。

7.1 临床表现

PNH 心血管系统并发症主要为肺动脉高压和冠状动脉血栓栓塞。肺动脉高压是 PNH 较为罕见的并发症。部分 PNH 并发肺动脉高压患者的尸检发现, 其肺小动脉内可见弥漫血栓^[66-67]。PNH 患者血浆游

离血红蛋白对血管内皮细胞具有促炎、增殖和促氧化作用, 一氧化氮耗竭导致鸟苷酸环化酶活性降低, 可使环磷酸鸟苷水平下降并破坏平滑肌细胞的调节功能, 促进肺动脉高压形成^[68]。并发肺动脉高压的 PNH 患者临床表现为乏力、易疲劳、活动后气短等非特异性症状常被解读为与慢性贫血有关, 因而延误了肺动脉高压的早期诊断。因此, 建议无明显活动后气短症状的 PNH 患者每年复查心电图及超声心动图; 如患者出现活动后气短, 上述检查的频率应相应增加。

冠状动脉血栓形成导致的急性心肌梗死是 PNH 患者最为凶险的血栓并发症。对既往报道的 339 例合并血栓栓塞事件的 PNH 患者进行回顾性分析发现, 冠状动脉血栓形成的发生率为 3.31%, 是 PNH 患者死亡的独立危险因素^[6]。

7.2 诊断

合并肺动脉高压者心电图可见右束支传导阻滞、右心室肥厚等表现, 超声心动图通过测量三尖瓣反流速度可初步估测肺动脉压力, 一旦提示可疑肺动脉高压, 需行脑利尿钠肽/N 末端脑利尿钠肽前体、心肺运动试验、核素肺血流灌注显像等检查, 并根据结果决定是否进一步行右心导管检查和 CTPA/肺动脉造影以明确肺动脉压力及心功能变化, 并探究肺动脉压力升高的原因^[69]。并发急性心肌梗死的患者, 应尽早行 18 导联心电图并动态观察其演变, 同时完成心肌钙蛋白、脑利尿钠肽/N 末端脑利尿钠肽前体、超声心动图等检测。

7.3 治疗

PNH 合并肺动脉高压患者治疗时, 首先应针对 PNH 进行治疗。使用补体抑制剂可有效减轻血管内溶血, 减少血栓形成, 缓解血管痉挛、一氧化氮耗竭等情况。如明确有肺动脉血栓形成, 应予以抗凝治疗。存在失代偿性右心衰竭者常合并水钠潴留, 表现为中心静脉压升高、肝淤血、腹水和外周水肿, 可予以利尿剂改善上述症状。外周血氧饱和度<91%或动脉血氧分压<60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 时建议吸氧治疗, 使血氧饱和度>92%并能够维持。地高辛可改善肺动脉高压患者心排量, 但其长期获益尚不清楚。合并快心室率房颤患者可考虑应用地高辛减慢心室率。治疗 I 型动脉性肺动脉高压的靶向药物 5 型磷酸二酯酶抑制剂或鸟苷酸环化酶激动剂可提升环磷酸鸟苷水平, 从 PNH 患者肺动脉高压的形成机制来看, 对病情具有一定帮助, 但尚缺乏循证医学证据支持^[69]。

PNH 患者发生急性冠状动脉综合征时应该仔细鉴别是冠状动脉内血栓形成还是动脉粥样硬化斑块破裂。如为冠状动脉内血栓形成,可行介入治疗,但需注意受累冠状动脉再通后应尽量避免植入支架。在无禁忌的情况下,血管再通后应予以强化抗凝及抗血小板治疗。如对治疗效果不确定或患者同时存在出血高风险,可在充分抗栓治疗后短期复查冠状动脉造影。如在首次冠状动脉造影时贸然植入支架,即使术后给予三联抗栓治疗,也可能发生急性或亚急性支架内血栓形成。采用补体抑制剂治疗的 PNH 患者联合单药抗血小板治疗可有效预防冠状动脉内血栓形成再发。

8 皮肤受累

推荐意见

(1) 推荐皮损行环钻活检或楔形切取活检对 PNH 相关皮肤病变进行诊断 (证据等级: 低; 推荐强度: 选择性推荐)。

(2) PNH 相关皮肤梗死的治疗首选补体抑制剂治疗 PNH, 无法获得补体抑制剂的情况下可给予短程糖皮质激素治疗, 并在排除禁忌证后充分抗凝治疗 (证据等级: 低; 推荐强度: 强)。

8.1 临床表现

PNH 皮肤受累较为少见, 真皮层发生静脉血栓事件时, 患者可表现为痛性网状紫癜、肿胀、红斑, 也可出现大疱、瘀点、溃疡, 类似于暴发性紫癜^[70], 严重者可出现较大面积的皮肤坏死^[71], 表现为痛性紫黑色地图样皮损。皮损也可在创伤区域或既往发生炎症或变态反应的部位发生^[71]。暴发性紫癜是弥散性血管内凝血的一种特殊亚型, 病情凶险, 病死率高达 20%~60%, 并具有较高的致残率, 其机制尚不明确, 可能与内皮受损、炎症状态、血栓调节蛋白缺陷等相关, 发生前多有感染性诱因, 血栓仅发生于皮肤血管内。

8.2 诊断

PNH 相关皮肤病变的确诊需结合原发病相关诊断。对皮损行皮肤活检可为诊断提供有用的信息, 推荐行环钻活检或楔形切取活检, 取材时应避开坏死区域。皮肤病理表现为典型的皮肤真皮层血管内纤维素样血栓形成。如需排除感染, 应进行组织培养。鉴别诊断需排除如皮肤出血、血管内异常蛋白沉积及栓塞、华法林诱发的皮肤坏死、冷球蛋白血症、胆固醇或脓毒性栓塞、血管炎等。同时应筛查是否合并其他易栓因素。

8.3 治疗

强调早期诊断、尽早充分抗凝, 同时以 PNH 原发病治疗为主。首选补体抑制剂, 无法获得补体抑制剂的情况下可给予短程糖皮质激素治疗。皮肤病变需减少创伤以免诱发皮损加重, 对于溃疡、皮肤梗死改变, 可外用抗生素, 以预防继发感染。

9 勃起功能障碍

推荐意见

(1) 对由 PNH 引发的 ED 患者, 治疗 ED 的同时也应治疗 PNH (证据等级: 高; 推荐强度: 强), 并进行生活方式改善、危险因素干预及性生活指导 (证据等级: 中; 推荐强度: 强)。

(2) 5 型磷酸二酯酶抑制剂 (phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE5i) 可作为由 PNH 引发 ED 患者的首选治疗 (证据等级: 高; 推荐强度: 强), 雄激素补充治疗可改善患者勃起功能, 可作为 PDE5i 效果不佳时的补充治疗手段 (证据等级: 低; 推荐强度: 选择性推荐)。

9.1 临床表现

ED 主要表现为阴茎不能达到和维持满意的勃起, 无法完成正常的性生活。ED 是男性 PNH 患者相对常见的并发症, 研究显示 PNH 男性患者中至少 35% 存在 ED^[72]。一项来自中国的临床研究显示, 21% (12/57) 的男性 PNH 患者伴有 ED^[38]。从机制上讲, 由于 PNH 患者血液中游离血红蛋白过度消耗一氧化氮, 使得海绵体组织血管平滑肌中的一氧化氮含量下降, 无法充分舒张血管平滑肌, 继而导致 ED^[73-74]。此外, PNH 治疗药物 (糖皮质激素等) 长期大量使用可导致糖耐量受损及糖尿病, 并造成肝肾功能损伤, 或影响内分泌激素水平及整体健康状况, 可能为诱发 ED 的不良因素, 但目前尚缺乏直接证据。

9.2 诊断

PNH 并发 ED 的诊断需要满足如下条件: (1) 同时确诊 PNH 和 ED; (2) 分析 PNH 与 ED 的因果关系并尽量筛查/排除其他的 ED 病因。目前对于 ED 的初步诊断主要依据患者的主诉 (临床症状) 和问卷量表 [国际勃起功能指数-5 (international index of erectile function-5, IIEF-5)] 来进行, 但进一步的病因诊断和鉴别诊断同样十分重要^[75]。对 ED 患者而言, 体格检查、IIEF-5 评分量表、性激素检测均可协助 ED 的诊断及鉴别诊断。此外, 病史是关键, 包括性生活史、伴发疾病史、手术外伤史、药物史

等,可用于区分心理性还是器质性 ED;一些特殊检查,如阴茎勃起功能检测、阴茎海绵体血管功能检测、海绵体血管造影、早期血管功能评估等检查,对区分心理性还是器质性 ED 亦有一定帮助。尽管在阴茎勃起过程中局部神经和中枢神经均起重要作用,但神经功能检查(如阴茎感觉阈值测定、球海绵体反射潜伏时间测定、阴茎海绵体肌电图等)目前仍缺乏统一的诊断标准。一项针对 PNH 患者的临床研究显示,患有性功能障碍者的粒细胞 PNH 克隆明显大于性功能正常者^[74],因此 PNH 克隆的大小或可作为 PNH 患者是否合并 ED 的非特异性判断指标。

9.3 治疗

一般原则:在有效控制 PNH 的基础上,对 ED 进行对症治疗,并遵循整体健康管理的原则。ED 的治疗措施主要为在常规治疗(如改善生活习惯、针对 PNH 并发症的治疗、性生活指导等)的基础上,辅以药物(包括中药)治疗、物理治疗、海绵体内血管活性药物注射(intracavernous injection, ICI)治疗、阴茎海绵体假体植入手术治疗等。其中药物治疗为常用方法,PDE5i 为药物治疗的首选方案。研究显示,PDE5i 不仅治疗 ED 有效,且对由血浆中游离血红蛋白引起的高血压也有改善作用^[76]。雄激素补充治疗、抗氧化剂及改善海绵体微循环药物等其他药物可作为对 PDE5i 无反应或单用治疗效果欠佳时的补充治疗手段^[77]。物理治疗可用于单纯药物治疗效果欠佳的患者。ICI 可作为 ED 治疗的二线方案,在口服药物无效时应用。假体植入手术治疗一般仅在常规治疗均无效时选用,主要用于重度 ED 患者。

10 营养支持

推荐意见

(1) PNH 患者可遵循健康人群的膳食指南予以均衡营养摄入,对症补充铁、叶酸,并结合合并症/并发症对症进行膳食调整(证据等级:中;推荐强度:强)。

(2) 合并肺动脉高压者需限制盐的摄入,合理液体管理;并发缺血性肠病者,需评估胃肠道灌注、血供,把握人工营养支持的指征;粒细胞减少者应保障进食安全,避免感染风险(证据等级:低;推荐强度:强)。

目前尚无证据表明 PNH 患者需进行特定的膳食管理,可遵循健康人群的膳食指南予以均衡营养摄

入。血红蛋白尿和含铁血黄素尿可导致铁经尿液丢失增多,增加 PNH 患者铁缺乏风险,溶血发作加重常伴随补铁需求的增加。经口补充铁剂诱发溶血的可能性更小,但重度铁缺乏者亦需评估静脉补铁的指征。及时补充叶酸(5 mg/d)可促进溶血后骨髓造血^[78]。此外,PNH 合并的各类并发症/合并症亦可能影响患者的营养状况,为营养管理带来不同的治疗要求。

合并肺动脉高压者易同时出现纳差、高分解代谢、乏力、呼吸机做功增加、胃肠道淤血、液体潴留,尤其合并右心功能不全、体循环淤血时,可显著增加营养不良、瘦体组织丢失的风险。慢性炎症的基础状态也可增加糖代谢异常及胰岛素抵抗发生率。类比其他心血管疾病的临床研究,部分学者建议此类肺动脉高压患者可采取以低盐、低加工食品、限制添加糖与饱和脂肪摄入的地中海饮食或 Dash 饮食(the dietary approach to stop hypertension diet),鼓励充足摄入含镁、钾、钙、膳食纤维的低脂乳制品、新鲜蔬果、全谷物与提供健康脂肪酸的橄榄油、鱼类,充足摄入黄酮、染料木素、槲皮素等多酚类抗氧化营养素。此外,改善微营养素状况,维持铁、维生素 D、维生素 C 营养状况在合理水平有助于促进肺动脉高压患者改善活动耐力与血流动力学^[79-80]。当患者存在营养不良或无法实现充足的食物摄入时,建议及时启动口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS)。如不能通过经口进食或摄入 ONS 亦无法满足目标需要量的 60%,且持续或预计持续 3~7 d 时,建议启动肠内营养(采用经管饲喂食),如存在肠内营养不足或禁忌时,可考虑肠外营养支持。

PNH 患者静脉血栓形成可累及胃肠道,对于并发缺血性肠病的 PNH 患者,需评估胃肠道灌注、血供状况,把握肠内营养的指征。如为急性缺血性肠病或存在急腹症风险时,应考虑是否需进行肠外营养支持。文献报道,在肠外营养输注氨基酸中酌情增加谷氨酰胺可改善肠黏膜的完整性及屏障功能^[81]。随着胃肠道的耐受及功能改善,应评估肠外营养向肠内营养过渡的指征,并注意选用无渣型肠内营养制剂、低速起始胃肠泵入,以增加肠道的耐受性。

粒细胞减少甚至全血细胞减少是 PNH 常见的临床表现之一,可增加患者感染的风险。部分文献提出“粒细胞减少饮食”,提倡摄入肉类/鱼类制备的灭菌罐头、由巴氏杀菌牛奶制成的奶酪、充分烹熟的豆制品、脱水风干或烤熟的坚果等加工食品。虽然多个系统评价认为,粒细胞减少饮食无法完全避免感染的可

能,但对于粒细胞减少的PNH患者,严格保障进食安全仍具有现实意义。提倡进食前充分实施手卫生,强调食物的制备过程应保持卫生与清洁,餐具充分清洗,生/熟食材区分,动物性食品充分加热煮熟后方可食用。在外就餐时应避免易被污染、未经高温消毒、未充分煮熟的食物(如生鱼寿司、未完全做熟的鱼、肉、禽、贝、蛋类,以及生蜂蜜、生奶、未高温消毒的果汁等)。

11 小结

PNH由于补体激活途径介导血管内溶血,并通过多种机制引起多脏器功能损伤,严重影响了患者的生活质量,甚至增加死亡风险。由于PNH涉及多系统、多学科,患者临床表现多样,因此贯彻多学科协作诊疗的理念十分必要。需血液科协同其他专科共同评估和治疗,提供全面的治疗和管理方案,方可实现最佳的诊疗效果。本共识是我国首部针对PNH的多学科临床指导性文件,为促进PNH领域诊疗规范化发展提供了重要依据。由于PNH为罕见病,可供参考的循证医学证据较为有限,随着国内外多种补体抑制剂药物的研发和应用,相信可为患者提供更加多样化的用药选择,本共识也将定期进行更新,以保证其科学性和权威性。

附录1 GRADE 证据等级

Appendix 1 GRADE quality of the evidence

证据等级	定义
高	非常确信估计的效应值接近真实效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
中	估计的效应值和真实效应值存在不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低	对估计效应值的确信程度有限,估计值与真实值可能大不相同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低	对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同,对效应值的任何估计均极不确定

附录2 GRADE 推荐强度

Appendix 2 GRADE strength of recommendations

推荐强度	定义
强推荐	有充分的证据支持其疗效,应当使用(基于高等级证据)
选择性推荐	有一定的证据支持,但不充分,在一定条件下可使用(基于中、低等级证据)

作者贡献:本共识由北京协和医院罕见病多学科协作组发起。张抒扬、韩冰组织建立共识制定小组,并进行共识讨论协调工作;专家组成员共同起草共识初稿并针对小组讨论意见予以修订。所有参与者均对共识终稿表示认同。

利益冲突:所有参与共识制订的专家组成员均声明不存在利益冲突

专家组成员(按姓氏首字母排序):

陈苗(北京协和医院血液内科),陈丽萌(北京协和医院肾内科),陈跃鑫(北京协和医院血管外科),曹玮(北京协和医院感染内科),杜顺达(北京协和医院肝脏外科),郭潇潇(北京协和医院心内科),韩冰(北京协和医院血液内科),李景南(北京协和医院消化内科),李宏军(北京协和医院泌尿外科),李融融(北京协和医院营养科),李方达(北京协和医院血管外科),刘炜(北京协和医院放射科),刘紫薇(北京协和医院血液内科),刘鑫(北京协和医院药剂科),倪俊(北京协和医院神经科),宁聪(北京协和医院肝脏外科),潘杰(北京协和医院放射介入组),彭敏(北京协和医院呼吸与危重症医学科),吴彤(北京高博博仁医院造血干细胞移植科),王涛(北京协和医院皮肤科),王健(北京协和医院放射介入组),杨辰(北京协和医院血液内科),乐偲(北京协和医院肾内科),郑月宏(北京协和医院血管外科),张波(北京协和医院药剂科),张抒扬(北京协和医院心内科)

参 考 文 献

- [1] Packman C H. Pathogenesis and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Blood Rev, 1998, 12 (1): 1-11.
- [2] Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2020, 26 (12-b Suppl): S3-S8.
- [3] Shah N, Bhatt H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [M/OL]//StatPearls[Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK562292. [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965963/>.
- [4] 赵秀兰,殷晓华,张丽静,等.牡丹江地区10年阵发性睡眠性血红蛋白尿症流行病学调查分析[J].牡丹江医学院学报,1997,18(3):5-7.
Zhao X L, Yin X H, Zhang L J, et al. The epidemiology of the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria of Mudanjiang district surveied in ten years [J]. J Mudanjiang Med Univ, 1997, 18 (3): 5-7.

- [5] Du Y L, Yang Y, Yang C, et al. Clinical characteristics of 512 eculizumab-naive paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in China: a single-center observational study [J]. *Hematology*, 2022, 27 (1): 113-121.
- [6] Ziakas P D, Poulou L S, Rokas G I, et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (3): 642-645.
- [7] Hill A, Kelly R J, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2013, 121 (25): 4985-4996.
- [8] Illingworth A J, Marinov I, Sutherland D R. Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines-a summary [J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41 (S1): 73-81.
- [9] Brodsky R A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2021, 137 (10): 1304-1309.
- [10] Cooper J P, Farah R J, Stevenson P A, et al. Hematopoietic cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the age of eculizumab [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (7): 1331-1339.
- [11] Pantin J, Tian X, Geller N, et al. Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (9): 1435-1439.
- [12] Peffault De Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Haematologica*, 2012, 97 (11): 1666-1673.
- [13] Liu L M, Liu S, Zhang Y M, et al. Excellent outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single-center study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (8): 1544-1549.
- [14] Du Y L, Han B. Advances in hematopoietic stem cell transplantation for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27 (4): 301-307.
- [15] Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2007, 110 (12): 4123-4128.
- [16] Plessier A, Esposito-Farèse M, Baiges A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and vascular liver disease: eculizumab therapy decreases mortality and thrombotic complications [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97 (4): 431-439.
- [17] Gerber GF, DeZern AE, Chaturvedi S, et al. A 15-year, single institution experience of anticoagulation management in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients on terminal complement inhibition with history of thromboembolism [J]. *American J Hematol*, 2022, 97 (2): E59-E62.
- [18] Van Bijnen S T A, Van Heerde W L, Muus P. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (1): 1-10.
- [19] Araten D J, Iori A P, Brown K, et al. Selective splenic artery embolization for the treatment of thrombocytopenia and hypersplenism in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 27.
- [20] Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [J]. *Blood*, 2003, 102 (10): 3587-3591.
- [21] Yu F, Du Y L, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America [J]. *Int J Hematol*, 2016, 103 (6): 649-654.
- [22] Hillmen P, Hall C, Marsh J C W, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (6): 552-559.
- [23] Terriou L, Lee J W, Forsyth C, et al. Long-term effectiveness of eculizumab: data from the International PNH Registry [J]. *Eur J Haematol*, 2023, 111 (5): 796-804.
- [24] Peffault De Latour R, Brodsky R A, Ortiz S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies [J]. *Br J Haematol*, 2020, 191 (3): 476-485.
- [25] Röth A, Nishimura J I, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood*, 2020, 135 (12): 912-920.
- [26] Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (11): 1028-1037.
- [27] Jang J H, Wong L, Ko B S, et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study [J]. *Blood Adv*, 2022, 6 (15): 4450-4460.
- [28] Peffault De Latour R, Röth A, Kulasekararaj A G, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (11): 994-1008.
- [29] Lee J W, Griffin M, Kim J S, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10 (12): e955-e965.
- [30] Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease [J]. *Immunol Res*, 1993, 12 (3): 295-311.
- [31] Lewis L A, Ram S. Complement interactions with the pathogenic Neisseriae: clinical features, deficiency states, and

- evasion mechanisms [J]. *FEBS Lett*, 2020, 594 (16): 2670-2694.
- [32] Socié G, Caby-Tosi M P, Marantz J L, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185 (2): 297-310.
- [33] Liu H, Xia L H, Weng J Y, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naive patients with PNH (COMMODORE 3): a multicenter, Phase 3, single-arm study [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98 (9): 1407-1414.
- [34] Patriquin C J, Kiss T, Caplan S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102 (1): 36-52.
- [35] Cançado R D, Da Silva Araújo A, Sandes A F, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2021, 43 (3): 341-348.
- [36] Konar M, Granoff D M. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults [J]. *Blood*, 2017, 130 (7): 891-899.
- [37] 中华预防医学会. 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识 (2023 年版) [J]. *中国预防医学杂志*, 2023, 24 (2): 81-92.
Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on immunization with meningococcal vaccines in China (2023 version) [J]. *China Prev Med*, 2023, 24 (2): 81-92.
- [38] Fu R, Li L Y, Li L J, et al. Analysis of clinical characteristics of 92 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a single institution experience in China [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34 (1): e23008.
- [39] 崔香丹, 李玥, 曹欣欣, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿并发缺血性肠病临床特点分析 [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61 (2): 205-209.
Cui X D, Li Y, Cao X X, et al. Clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) complicated with ischemic bowel disease [J]. *Chin J Intern Med*, 2022, 61 (2): 205-209.
- [40] Gumari C, Colak C, Zawit M, et al. Chronic Budd-Chiari syndrome in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10304): e14.
- [41] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver [J]. *J Hepatol*, 2016, 64 (1): 179-202.
- [42] 杜亚丽, 龙章彪, 韩冰. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症与血栓发生的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37 (1): 128-132.
Du Y L, Long Z B, Han B. Advance in research of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Basic Clin Med*, 2017, 37 (1): 128-132.
- [43] Faraoun S A, Boudjella M E A, Debzi N, et al. Budd-Chiari syndrome: a prospective analysis of hepatic vein obstruction on ultrasonography, multidetector-row computed tomography and MR imaging [J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40 (6): 1500-1509.
- [44] Yasunaga M, Taoka K, Nakagawa H, et al. Eculizumab treatment for ischemic enteritis accompanied with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (8): 1513-1515.
- [45] Northup P G, Garcia-Pagan J C, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2021, 73 (1): 366-413.
- [46] Zheng M H, Chen Y P, Bai J L, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: Meta-analysis update [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42 (5): 507-516.
- [47] Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (1): 157-163.
- [48] Habib A, Desai K, Hickey R, et al. Portal vein recanalization-transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the transsplenic approach to achieve transplant candidacy in patients with chronic portal vein thrombosis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26 (4): 499-506.
- [49] Nishimura J I, Kanakura Y, Ware R E, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2004, 83 (3): 193-207.
- [50] Jang J H, Kim J S, Yoon S S, et al. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31 (2): 214-221.
- [51] Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85 (8): 553-559.
- [52] Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162 (1): 62-73.
- [53] Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (5): 922-929.
- [54] Van Avondt K, Nur E, Zeerleder S. Mechanisms of haemolysis-induced kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15 (11): 671-692.

- [55] Pu J J, Brodsky R A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside [J]. *Clin Transl Sci*, 2011, 4 (3): 219-224.
- [56] Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93 (1): 36-46.
- [57] Ferro J M, Infante J. Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: an update [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (9): 3480-3492.
- [58] Meppiel E, Crassard I, Peffault De Latour R, et al. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of 15 cases and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (1): e362.
- [59] Poulou L S, Vakrinos G, Pomoni A, et al. Stroke in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: patterns of disease and outcome [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98 (3): 699-701.
- [60] Ziakas P D, Poulou L S, Pomoni A. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at a glance: a clinical review [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2008, 6 (4): 347-353.
- [61] Silvis S M, De Sousa D A, Ferro J M, et al. Cerebral venous thrombosis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13 (9): 555-565.
- [62] Aguiar De Sousa D, Lucas Neto L, Jung S, et al. Brush sign is associated with increased severity in cerebral venous thrombosis [J]. *Stroke*, 2019, 50 (6): 1574-1577.
- [63] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国颅内静脉血栓形成诊断和治疗指南 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53 (9): 648-663. Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis 2019 [J]. *Chin J Neurol*, 2020, 53 (9): 648-663.
- [64] Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide [J]. *Ther Adv Hematol*, 2017, 8 (3): 119-126.
- [65] Ray J G, Burows R F, Ginsberg J S, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient [J]. *Haemostasis*, 2000, 30 (3): 103-117.
- [66] Heller P G, Grinberg A R, Lencioni M, et al. Pulmonary hypertension in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Chest*, 1992, 102 (2): 642-643.
- [67] Hill A, Sapsford R J, Scally A, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158 (3): 409-414.
- [68] Rother R P, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease [J]. *JAMA*, 2005, 293 (13): 1653-1662.
- [69] Humbert M, Kovacs G, Hoeper M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61 (1): 2200879.
- [70] Salim O, Yücel O K, Karatas G, et al. Cutaneous thrombosis as the presenting finding of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171 (3): 296.
- [71] Sinclair S, Merten S. An unusual postoperative manifestation of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria following gender re-affirming mastectomy [J]. *ANZ J Surg*, 2023, 93 (1/2): 393-394.
- [72] Hill A, Rother R P, Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Haematologica*, 2005, 90 (12 Suppl): ECR40.
- [73] Brodsky R A. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Blood Rev*, 2008, 22 (2): 65-74.
- [74] Moyo V M, Mukhina G L, Garrett E S, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays [J]. *Br J Haematol*, 2004, 126 (1): 133-138.
- [75] 邓春华, 商学军. 男科疾病诊断治疗指南 (2022 版) [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2022. Deng C H, Shang X J. Guidelines for diagnosis and treatment of male diseases (2022 Edition) [M]. Beijing: Chinese Medical Multimedia Press, 2022.
- [76] Misztal T, Tomasiak M. Pathophysiological consequences of hemolysis. Role of cell-free hemoglobin [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2011, 65: 627-639.
- [77] Cai Z L, Song X Q, Zhang J Z, et al. Practical approaches to treat ED in PDE5i nonresponders [J]. *Aging Dis*, 2020, 11 (5): 1202-1218.
- [78] Sahin F, Ozkan M C, Mete N G, et al. Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Am J Blood Res*, 2015, 5 (1): 1-9.
- [79] Kwant C T, Ruitter G, Vonk Noordegraaf A. Malnutrition in pulmonary arterial hypertension: a possible role for dietary intervention [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25 (5): 405-409.
- [80] Callejo M, Barberú J A, Duarte J, et al. Impact of nutrition on pulmonary arterial hypertension [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (1): 169.
- [81] Haglund U. Gut ischaemia [J]. *Gut*, 1994, 35 (1 Suppl): S73-S76.

(收稿: 2024-06-12 录用: 2024-09-18)

(本文编辑: 董哲)