

补体抑制剂治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症浙江省专家共识 (2025 版)

浙江省医学会血液病学分会 浙江省 PNH 工作组

【摘要】 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种中青年高发率的后天获得性罕见溶血性疾病,以血管内溶血、潜在的骨髓造血功能衰竭和血栓形成为主要临床特征,严重影响患者的生活质量,甚至导致死亡。补体抑制剂是治疗 PNH 的一线推荐药物,在国外已应用多年,近年国内也逐步上市并应用于临床。随着补体抑制剂领域的快速发展,加强对 PNH 的筛查、快速诊断,判断需要启动补体抑制剂治疗的患者并进行规范管理,对患者的生活质量改善、生存有着重要意义。浙江省 PNH 流行病学调查显示对于 PNH 的诊疗还有很大未被满足的临床需求。本文汇集了国内外补体抑制剂治疗 PNH 的临床应用和国内领域专家的临床经验,并参考浙江省相关实际情况,经过浙江省 PNH 工作组专家委员会讨论,形成此浙江省 PNH 补体抑制剂治疗专家共识,以进一步提高浙江省医务工作者对 PNH 的认识,推广规范诊疗。

【关键词】 阵发性睡眠性血红蛋白尿症;补体抑制剂;筛查;诊断;治疗检测;专家共识

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)是一种罕见的获得性溶血性疾病,是一种良性的克隆性疾病,全球发病率约 15.9/100 万人^[1],以血管内溶血、骨髓衰竭和血栓形成成为主要特征,临床上可表现为血红蛋白尿、黄疸、乏力、虚弱、胸痛、呼吸困难等,出现肾功能损害、肺动脉高压、血栓栓塞事件等并发症,并危及患者生命。其发病机制目前认为与造血干细胞的糖化磷脂酰肌醇-A 基因(phosphatidylinositol glycan-complementation class A, PIG-A)突变密切相关^[2-5]。文献报道上世纪 PNH 患者的 10 年总生存率只有 50% 左右^[4, 6]。虽然随着对该疾病的认识及诊断水平提高,患者的生存率得到一定的改善,但是在补体抑制剂时代之前,患者的 10 年总生存率还是不理想。Fu 等^[7]报道我国北方单中心 PNH 患者的 10 年总生存率为 70.8%,和国外其他的中心报道数据相近^[8-9]。浙江省的流行病学调查结果显示 289 例 PNH 患者 10 年总生存率为 84.4%^[10]。依库珠单抗是第一代末端补体 C5 抑制剂,2007 年在国外上市,是目前应用最为广泛、随访时间最长的补体抑制剂。国外

临床数据显示依库珠单抗使用以后,能快速控制血管内溶血,并降低血栓形成和主要心血管不良事件的发生风险,显著提高患者的 10 年总生存率^[11],其他的末端补体抑制剂包括长效 C5 补体抑制剂 Ravulizumab 和新一代可循环利用的 C5 补体抑制剂可伐利单抗;近端补体抑制剂包括 C3 抑制剂 Pegcetacoplan (APL-2)、B 因子抑制剂伊普可泮、D 因子抑制剂(Danicopan, BCX9930)等。近年来已有多种补体抑制剂陆续在临床上开始使用,其中依库珠单抗、可伐利单抗、伊普可泮因其良好的有效性和安全性已获得国家药品监督管理局批准在中国上市。本共识只涉及在中国获批上市的补体抑制剂。

1 PNH 概述

PNH 是以 PIG-A 基因突变为特征的获得性造血干细胞疾病。造血干细胞中 X 染色体上 PIG-A 基因发生突变,导致血细胞表面通过糖化磷脂酰肌醇锚连的蛋白缺失,其中 CD55 和 CD59 两种锚链蛋白作为补体调节蛋白的缺失,使补体系统激活,形成膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)攻击自身有缺陷的血细胞从而发生溶血,血管内溶血是 PNH 主要临床特点,患者伴发如贫血、疲劳、血栓、腹痛、胸痛和肾功能不全等临床表现^[4]。浙江省 PNH 工作组近期整理数据中,289 例患者中位发病年龄为 45 岁,发病年龄高

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2025.47.6.2024-2004

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82270156)

通信作者:佟红艳, E-mail: tonghongyan@zju.edu.cn

峰 20~49 岁 (50.5%)^[10]。

国际 PNH 工作组 (the International PNH Interest Group, IPIG) 将 PNH 分为以下 3 类^[12]。(1) 经典型 PNH: 该类患者有典型的溶血和血栓形成表现。(2) 合并其他骨髓衰竭性疾病的 PNH: 如再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 或骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS)。(3) 亚临床型 PNH: 患者有少量 PNH 克隆, 但没有溶血和血栓的实验室和临床证据。

2 PNH 诊疗现状和筛查指征

国内外的流行病学数据显示, PNH 患者临床表现异质性大, 漏诊、误诊率较高^[9-12], 首次就诊即确诊的患者仅 7%, 起病 1 年内确诊者仅 35.5%^[6]。《中国阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者生存状况白皮书》调研显示我国 PNH 患者平均确诊时间为 22.9 个月, 最长确诊时间为 227 个月; 有 33.7% 的患者曾经历过误诊, 平均误诊次数为 1.8 次; 从发病到确诊, 受访者就诊医院平均次数为 3.2 次。确诊 AA、MDS 和不明原因贫血的患者, 如进行 PNH 克隆筛查, 均有一定比例确诊为 PNH^[8-11]。

本共识推荐在以下患者中常规筛查 PNH 克隆 (有条件的单位建议使用 Flaer 方法检测 PNH 克隆)。(1) 慢性血管内溶血患者出现乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 增高, 结合珠蛋白低, 直接抗球蛋白试验阴性, 血红蛋白尿或肾功能不全; (2) 原因不明的血栓形成 (静脉或动脉), 特别是当血栓形成发生在不寻常的部位; (3) 不明原因的吞咽困难、腹痛或勃起功能障碍, 伴有溶血证据; (4) 不明原因铁缺乏和溶血体征的患者; (5) 疑似或确诊的 AA、MDS, 尤其是低增生性 MDS; (6) 特发性和持续不明原因血细胞减少; (7) AA 患者使用免疫抑制剂过程中出现疾病反复、黄疸等溶血体征。

3 PNH 补体抑制剂治疗指征

国际上多个 PNH 专家指南或共识推荐的启动补体抑制剂治疗时机均综合考虑了 PNH 的实验室指标和疾病症状, 本共识结合国家卫生健康委员会发布的罕见病诊疗指南 (2019 版)^[13]、加拿大 PNH 诊疗共识^[14]、2021 年巴西 PNH 共识^[15]、2024 年英国再生障碍性贫血指南^[16], 结合浙江省实际情况, 推荐补体抑制剂应用于高疾病活动度状态的 PNH 患者: 有明显的血管内溶血实验室证据 (LDH $\geq$ 1.5 倍正常值上限), 且伴有至少以下 1 种终末器官损伤的证据。(1) 严重贫血 (血红蛋白 $<$ 70 g/L, 伴或不伴输血依赖); 在有心脏症

状的患者中, 至少 2 次独立测量血红蛋白 $<$ 100 g/L。(2) 血栓形成或血栓病史。(3) 与溶血相关的并发症: 其他病理无法解释的肾功能不全、肺功能不全或高血压、需要入院或阿片类镇痛药物干预的腹痛或吞咽困难或勃起功能障碍。(4) 妊娠, 特别是既往有妊娠并发症史的患者。(5) 或其他特殊情况, 如严重疲乏等。

对于妊娠 PNH 患者, 多个共识均推荐尽快启动补体抑制剂治疗, 目前仅依库珠单抗具有妊娠患者获益及安全性数据^[14-16]。对于亚临床型 PNH 患者, 尤其是 AA 或 MDS 背景下有小克隆的患者, 应监测其 PNH 克隆变化及临床症状的发展及转归, 当出现溶血和 (或) 相关症状时, 可启动补体抑制剂治疗^[17]。

4 补体抑制剂

4.1 C5 补体抑制剂

4.1.1 依库珠单抗 依库珠单抗是全球首个上市的以 C5 为靶点的补体抑制剂, 通过与 C5 的结合并抑制其活化为 C5a 和 C5b, 阻止补体末端 MAC 形成而完全阻断血管内溶血过程。依库珠单抗两项关键的 III 期临床试验 TRIUMPH^[18] 和 SHEPHERD^[19] 结果显示, 依库珠单抗能持续显著改善血管内溶血、减少输血依赖、改善疲劳和提高生活质量。依库珠单抗是目前唯一有发表文献证实可显著改善 PNH 并发症的补体抑制剂: 治疗 1 年血栓事件相对降低 92%, 治疗 36 个月, 93.1% 的患者肾功能改善或稳定^[20]。中国真实世界研究也显示出相似的结果, 依库珠单抗可显著减少患者血红蛋白尿发作次数, 随访期内均无新发血栓形成; LDH 水平较基线大幅下降, 血红蛋白水平略有上升; 患者慢性病治疗的功能评估 (functional assessment of chronic illness therapy, FACIT) - 疲劳评分均显著改善^[21]。依库珠单抗改变 PNH 患者预后, 使 5 年总生存率由 66.8% 提升至 95.5%^[11]。而且依库珠单抗是目前唯一在合并其他骨髓衰竭性疾病的 PNH 患者中具有疗效及安全性数据的补体抑制剂。对于儿童及青少年 PNH 患者也能显著持续改善溶血并稳定血液学参数^[22], 且安全性良好。

目前依库珠单抗在国内获批用于儿童或成人 PNH 患者。对于体重 $>$ 40 kg 的儿童或成人给药方案包含一个 4 周起始期及随后的维持期。起始期: 前 4 周每周 1 次静脉输注 600 mg 依库珠单抗。维持期: 第 5 周静脉输注 900 mg 依库珠单抗, 后续每 (14 $\pm$ 2) d 静脉输注 900 mg 依库珠单抗。对于体重 $<$ 40 kg 的儿童 PNH 患者, 应按照说明书剂量给药。依库珠单抗显著

延长了PNH患者的总生存期,使骨髓移植不再是治疗PNH的首选,改变了PNH患者的管理和临床病程,是当前各国指南推荐的PNH一线治疗方案^[14]。

4.1.2 可伐利单抗 可伐利单抗是一种人源化补体抑制剂C5单克隆抗体,对部分C5基因多态性突变患者同样有效^[23]。COMMODE2研究^[24]结果显示可伐利单抗在既往未接受补体抑制剂治疗的PNH患者中实现溶血控制、避免输血、血红蛋白稳定等终点上非劣于依库珠单抗。COMMODE3研究^[25]是仅在中国开展的Ⅲ期临床试验,旨在评估可伐利单抗用于治疗既往未经补体抑制剂治疗的中国PNH患者,结果显示可伐利单抗能有效控制溶血:达到溶血控制的患者比例为78.7%,第5周达到LDH≤1.5倍正常值上限患者比例达72%,并持续至第25周;目前在我国获批用于未接受过补体抑制剂治疗的PNH成人和青少年(≥12岁)患者。可伐利单抗在第1天给予静脉输注首剂负荷剂量(1 000 mg 静脉滴注1 h),随后在第2、8、15及22天皮下注射负荷剂量(340 mg);自第29天开始,每4周1次皮下注射维持剂量(680 mg)。体重>100 kg的首次第1天1 500 mg 静脉滴注,第29天开始,每4周1次皮下注射维持剂量1 020 mg。患者可居家自行皮下注射给药,便利性较静脉注射更好。

4.2 B因子抑制剂伊普可泮 伊普可泮是一种口服的补体B因子小分子抑制剂,作用于补体系统旁路途径,可阻断B因子裂解,进而阻断功能性C3和C5转化酶的形成,同时控制血管内溶血和血管外溶血。两项纳入初治或C5补体抑制剂治疗后存在血管外溶血患者的Ⅲ期研究APPLY-PNH和APPOINT-PNH结果显示,在24周的观察期间,伊普可泮单药治疗使部分患者的血红蛋白恢复正常化,92.2%的患者血红蛋白较基线增加≥20 g/L,62.8%的患者血红蛋白水平达到120 g/L或以上,大部分患者实现避免输血;与基线相比,LDH、网织红细胞计数、FACIT-疲劳评分均有显著改善^[26]。两项研究提示伊普可泮单药治疗改善PNH患者血液学指标,但对PNH并发症及长期生存获益仍需真实世界数据支持。B因子抑制剂口服给药,更具有便利性。对于从C5抑制剂转换为伊普可泮的患者,存在因停用其他PNH疗法而导致溶血的潜在风险,因此应在最后一次应用依库珠单抗后1周内开始应用伊普可泮^[27]。伊普可泮2024年已在国内外获批上市,适用于既往未接受过补体抑制剂治疗的成人PNH患者,为首个成人口服单药疗法。推荐剂量为200 mg,口服,2次/d。

4.3 使用补体抑制剂者接种相关疫苗 补体抑制剂的使用会增加荚膜细菌感染风险^[1],如脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌等,应在使用前采取预防措施。所有接受补体抑制剂治疗的PNH患者,建议接种针对血清型A、C、Y、W135和B型的疫苗,以预防常见的致病性脑膜炎球菌血清型,接种后2周后开始接受补体抑制剂,之后每3~5年接种1次以长期保护^[14]。若紧急情况需要立即接受补体抑制剂治疗,则应尽快接种相关疫苗,并应从接受补体抑制剂治疗起接受预防性抗生素治疗,直至疫苗接种后满2周。但是疫苗不能规避所有的感染风险,若出现症状仍需及时就诊。对于接受近端补体抑制剂的患者,建议同时接种肺炎疫苗和b型流感嗜血杆菌疫苗,以预防阻断更高补体级联可能增加的感染风险^[9]。

5 补体抑制剂治疗的监测和管理

所有补体抑制剂均需长期甚至终身使用,开始治疗后需要定期随访,常规的实验室监测包括PNH克隆、LDH、血红蛋白、网织红细胞、胆红素水平等^[28-29],对多个实验室参数进行检测,能更好评价个体患者的治疗效果,具体见表1。

表1 补体抑制剂使用过程中血液学监测指标

监测项目	意义
LDH	血清LDH水平降低通常与血管内溶血减少相关,在开始补体抑制剂治疗时,需监测LDH
血红蛋白	监测贫血情况的改善
PNH克隆监测	建议在前2年至少每6个月监测PNH克隆;此后疾病稳定,且接受稳定治疗时,可延长到每年1次
网织红细胞计数	网织红细胞在溶血加重时也会代偿性增加。应监测补体抑制剂治疗期间PNH患者网织红细胞绝对值计数的变化,有助于评估骨髓功能、治疗反应和监测溶血事件(血管内溶血和血管外溶血)
血清铁蛋白	在长期使用依库珠单抗等后,尤其是对于仍需输血的患者,可能出现铁过载,需要监测血清铁蛋白,必要时启动去铁治疗
胆红素	监测溶血症状的持续改善

注: LDH为乳酸脱氢酶;PNH为阵发性睡眠性血红蛋白尿症。

突破性溶血(breakthrough hemolysis, BTH)是指在补体抑制剂治疗PNH得到缓解后,PNH症状再次出现(血红蛋白尿、腹痛或其他经典PNH症状),伴有LDH显著增加,以及血红蛋白水平急剧下降。无论近端还是末端补体抑制剂,只要出现血药浓度不足,补

体激活的事件等均可导致 BTH 的发生。此时不建议终止补体抑制剂治疗,因为一旦停药,会出现一系列溶血相关的并发症。可以通过控制诱发因素,支持性治疗,调整剂量或缩短注射间隔,和(或)输血来处理^[30-31]。近端补体抑制剂治疗后,循环血液中存在大量 PNH 红细胞,如果 C3 抑制不完全,则会形成一定量的 C3 和 C5 转化酶,而后者可催化裂解多个 C5 分子,从而形成大量的 MAC,使大量 PNH 红细胞裂解,导致严重的 BTH,临床应用过程需保持警惕^[32]。

未经治疗的 PNH 主要以血管内溶血为特征,血管外溶血通常发生在接受 C5 抑制剂治疗的患者中。阻断 C5,补体系统上游仍处于持续激活状态,C3 补体可在缺陷的红细胞堆积,易发生旁路途径 C3 补体介导的血管外溶血。真实世界研究也显示,部分患者在接受依库珠单抗后疗效欠佳,仍存在贫血,不能摆脱输血依赖,这可能与多种因素有关,如骨髓衰竭造血功能弱化、血管外溶血、C5 基因多态性突变(如多态性的 p.Arg885His)导致的耐受现象以及其他补体活化诱因等相关^[31, 33],临床应用过程中需加以鉴别。2016 年美国 PNH 指南指出:在没有全身症状、贫血症状或输血依赖的情况下,接受依库珠单抗治疗的 PNH 患者发生血管外溶血不需要治疗,对于有临床症状或输血依赖的血管外溶血患者,可考虑转换至近端补体抑制剂^[29, 34-35]。

6 小结和展望

补体抑制剂是当前全球各指南推荐的 PNH 一线治疗选择,其疗效和安全性已有广泛共识。依库珠单抗是国际上也是我国第一个上市的补体抑制剂,具有长期生存获益数据及丰富的使用经验,是目前 PNH 治疗的一线选择。伊普可泮是国内最新获批的近端补体抑制剂,其阻断旁路途径 B 因子,具有同时控制血管内溶血和血管外溶血的疗效优势,口服给药便利,可能成为国内 PNH 治疗的优选。本专家共识部分基于我国药物的可及性和药物研发的最新进展,重点讨论了补体抑制剂的临床应用,为浙江省内 PNH 的补体抑制剂治疗提供参考。

共识执笔人:许改香(浙江大学医学院附属第一医院)、佟红艳(浙江大学医学院附属第一医院)

共识制定专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈赛(台州市中心医院)、陈莉莉(台州市第一人民医院)、褚斌斌(宁波明州医院)、封蔚莹(绍兴市人民医院)、郭群依(浙江省台州医院)、黄黎(金华市人民医

院)、胡蓓莉(嘉兴市第二医院)、金洁(浙江大学医学院附属第一医院)、江松福(温州医科大学附属第一医院)、蒋慧芳(浙江省立同德医院)、金伟媚(丽水市人民医院)、孔宏伟(衢州市人民医院)、陆滢(宁波市鄞州人民医院)、蓝建平(浙江省人民医院)、李琳洁(丽水市中心医院)、罗文纪(杭州市萧山区第一人民医院)、欧阳桂芳(宁波大学附属第一医院)、钱申贤(杭州市第一人民医院)、钱文斌(浙江大学医学院附属第二医院)、寿黎红(湖州市中心医院)、谭亚敏(浙江省肿瘤医院)、佟红艳(浙江大学医学院附属第一医院)、叶宝东(浙江省中医院)、谢炳寿(温州市人民医院)、许改香(浙江大学医学院附属第一医院)、姚荣欣(温州医科大学附属第二医院)、曾惠(嘉兴市第一医院)、郑翠苹(温州市中心医院)、张慧琪(湖州市第一人民医院)、周国华(安吉县人民医院)、张瑾(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、章敬成(金华市中心医院)、张立明(诸暨市人民医院)、周秀杰(海宁市人民医院)

利益冲突 本专家共识内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系;本文仅为专家共识,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;所有作者均声明不存在利益冲突

7 参考文献

- [1] Peffault de Latour R, Hosokawa K, Risitano AM. Hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 20 years of medical progress[J]. *Semin Hematol*, 2022, 59(1):38-46. DOI:10.1053/j.seminhematol.2022.01.001.
- [2] Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3(1):1-14. DOI:10.1038/nrdp.2017.28.
- [3] DeZern AE, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a complement-mediated hemolytic anemia[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(3):479-494. DOI:10.1016/j.hoc.2015.01.005.
- [4] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Blood*, 2014, 124(18):2804-2811. DOI:10.1182/blood-2014-02-522128.
- [5] Bessler M, Mason PJ, Hillmen P, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene[J]. *EMBO J*, 1994, 13(1):110-117. DOI:10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x.
- [6] Bodó I, Amine I, Boban A, et al. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a systematic review and expert opinion from central Europe on special patient populations[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(6):2752-2772. DOI:

- 10.1007/s12325-023-02510-4.
- [7] Fu R, Li L, Li L, 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):1-8. DOI:10.1002/jcla.23008.
 - [8] Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: review of the patient experience and treatment landscape[J]. *Blood Rev*, 2024, 64:1-11. DOI:10.1016/j.blre.2023.101158.
 - [9] Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current management, unmet needs, and recommendations[J]. *J Blood Med*, 2023, 14:613-628. DOI:10.2147/JBM.S431493.
 - [10] 许改香, 金伟媚, 叶宝东, 等. 浙江省 289 例阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者的临床特征[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(6):549-555. DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20240127-00041.
 - [11] Terriou L, Lee JW, Forsyth C, et al. Long-term effectiveness of eculizumab: data from the International PNH Registry[J]. *Eur J Haematol*, 2023, 111(5):796-804. DOI:10.1111/ejh.14080.
 - [12] Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1):208-216. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.208.
 - [13] 国家卫健委. 我国首部罕见病诊疗指南发布[J]. *内科*, 2019(1):3.
 - [14] Patriquin CJ, 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. DOI:10.1111/ejh.13176.
 - [15] Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2021, 43(3):341-348. DOI:10.1016/j.htct.2020.06.006.
 - [16] Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British society for haematology guideline[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(3):784-804. DOI:10.1111/bjh.19236.
 - [17] Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Blood*, 2021, 137(10):1304-1309. DOI:10.1182/blood.2019003812.
 - [18] Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(12):1233-1243. DOI:10.1056/NEJMoa061648.
 - [19] Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Blood*, 2008, 111(4):1840-1847. DOI:10.1182/blood-2007-06-094136.
 - [20] Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(1):62-73. DOI:10.1111/bjh.12347.
 - [21] 王乐宇, 胡青林, 陈苗, 等. 依库珠单抗治疗溶血性阵发性睡眠性血红蛋白尿症的中国真实世界研究[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(2):184-189. DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20231106-00250.
 - [22] Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(9):1544-1550. DOI:10.1002/pbc.25068.
 - [23] Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1-12. DOI:10.1038/s41598-017-01087-7.
 - [24] Roth A, He G, Tong H, et al. Phase 3 randomized COMMO-DORE 2 trial: crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(9):1768-1777. DOI:10.1002/ajh.27412.
 - [25] Liu H, Xia L, Weng J, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): a multicenter, Phase 3, single-arm study[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(9):1407-1414. DOI:10.1002/ajh.26998.
 - [26] Risitano AM, Kulasekararaj AG, Peffault de Latour R. Oral iptacopan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Reply[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(21):2033-2034. DOI:10.1056/NEJMc2404445.
 - [27] Syed YY. Iptacopan: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(5):599-606. DOI:10.1007/s40265-024-02009-4.
 - [28] Kulasekararaj AG, Kuter DJ, Griffin M, et al. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: differences between terminal and proximal complement inhibition[J]. *Blood Rev*, 2023, 59:101041. DOI:10.1016/j.blre.
 - [29] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆筛查及补体抑制剂治疗监测中国专家共识(2024年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(2):109-114. DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20230927-00145.
 - [30] Gerber GF, Yuan X, Yu J, et al. COVID-19 vaccines induce severe hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Blood*, 2021, 137(26):3670-3673. DOI:10.1182/blood.2021011548.
 - [31] Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(2):251-263. DOI:10.1007/s00277-021-04715-5.
 - [32] Risitano AM, Peffault DLR. How we('ll) treat paroxysmal noc-

(下转第 570 页)

院)、吴培林(浙江大学医学院附属第二医院)、何强(浙江省中医院)、汪伟(浙江大学医学院附属儿童医院)、汪闻夕(宁波市医疗中心李惠利医院)、宋柏杉(浙江医院)、张坚(浙江省医学会)、张骏(浙江省中医院)、张逸(宁波大学附属人民医院)、张纯武(温州医科大学附属第一医院)、项振扬(浙江省台州医院)、夏立安(浙江大学法学院)、徐颂道(浙江省医疗服务管理评价中心)、董科(金华市中心医院)、董晓飞(杭州市第一人民医院)、韩威力(浙江大学医学院附属第一医院)、戴胜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、魏国庆(浙江大学医学院附属第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

5 参考文献

- [1] Bates DW, Levine DM, Salmasian H, et al. The safety of inpatient health care[J]. N Engl J Med, 2023, 388(2):142–153. DOI:10.1056/NEJMsa2206117.
- [2] O'Leary KJ, Afsar-Manesh N, Budnitz T, et al. Hospital quality and patient safety competencies: development, description, and recommendations for use[J]. J Hosp Med, 2011, 6(9):530–536. DOI:10.1002/jhm.937.
- [3] 尚钊, 董四平, 刘庭芳. 我国医疗质量与安全管理之广义结构-过程-结果理论模型构建[J]. 中华医院管理杂志, 2023, 39(4):249–254. DOI:10.3760/cma.j.cn111325-20221130-01032.
- [4] 杜永辉, 董四平, 樊子暄, 等. 新医改以来我国医疗质量与安全管理研究热点及展望[J]. 中华医院管理杂志, 2023, 39(4):243–248. DOI:10.3760/cma.j.cn111325-20221130-01027.
- [5] 张玉婷, 仇新, 尹翠萍. 医疗核心制度在医疗质量安全管理中的应用探究[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2024, 24(28):196–199. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2024.028.041.
- [6] 杨莹. 医院评审中的医疗质量安全管理专项检查结果分析与持续改进对策[D]. 新疆:新疆医科大学, 2013. DOI:10.7666/d.D600760.
- [7] 崔楠, 王琛, 陈祥华, 等. 大型公立医院全方位全周期患者服务体系建设探索[J]. 中国医院管理, 2024, 44(5):1–4.
- [8] 邱实, 刘敏, 刘启望, 等. 大型医院医疗安全预防两级监管体系浅析[J]. 华西医学, 2011, 26(11):3.
- [9] 毛一晴. 基于政策工具的我国多学科诊疗模式政策内容研究[J]. 中国卫生事业管理, 2024, 41(1):50–53, 83.
- [10] 尹世玉, 王颖, 熊甜, 等. 住院患者静脉血栓栓塞预警信息化系统的构建与应用[J]. 中国护理管理, 2022, 22(10):1462–1465. DOI:10.3969/j.issn.1672-1756.2022.10.005.
- [11] 郑金丹, 李仲江, 林素羽. 围手术期医疗质量安全管理决策与分析[J]. 智慧健康, 2020, 6(22):60–61, 64. DOI:10.19335/j.cnki.2096-1219.2020.22.024.
- [12] 高扬, 谷佳伟, 张骏, 等. 高质量发展背景下医院手术精益化管理实践路径探索[J]. 医院管理论坛, 2023, 40(12):65–68. DOI:10.3969/j.issn.1671-9069.2023.12.017.
- [13] 陈洁, 冯丹, 刘月辉. 医疗质量安全不良事件知识图谱设计与初探[J]. 中国医院管理, 2023, 43(2):53–56, 67.
- [14] 浙江省医学会医药卫生法律与医事服务分会. 浙江省医疗机构医疗纠纷处理专家共识[J]. 浙江医学, 2022, 44(24):2591–2594, 2599. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.24.2022-2409.
- [15] 姚涵, 孟晓阳, 卢涛, 等. 智能化技术趋势下医院信息化建设研究[J]. 中国医院管理, 2023, 43(12):60–63.
- [16] 孙梦, 王依依, 张昊华. 未来已来:智慧医院正出发[J]. 中国卫生, 2023(5):14–17.
- [17] 沈祝苹, 王帅颖, 杨方英. 根本原因分析法在手术室患者坠床管理中的应用[J]. 中国护理管理, 2024, 24(5):741–745. DOI:10.3969/j.issn.1672-1756.2024.05.019.
- [18] 李有, 周芸, 尉志刚, 等. 基于多学科协作的PDSA循环在静脉血栓栓塞症防治中的应用[J]. 护理研究, 2024, 38(11):2063–2068. DOI:10.12102/j.issn.1009-6493.2024.11.033.
- [19] 张成, 徐婕, 李春雨, 等. 基于精益六西格玛管理的门诊服务流程优化实践[J]. 中国医院管理, 2021, 41(4):65–68.
- [20] 张春歌, 倪瑶, 柴煜莹, 等. 基于FMEA的质量风险管理模式在医疗机构外用溶液剂共线生产中的实践[J]. 中国药学杂志, 2024, 59(13):1267–1272.

(本文由浙江省医学会推荐)

(收稿日期:2024-11-21)

(本文编辑:李媚)

(上接第565页)

- turnal haemoglobinuria: diving into the future[J]. Br J Haematol, 2022, 196(2):288–303. DOI: 10.1111/bjh.17753.
- [33] Pharmacoeconomic report: eculizumab (soliris): alexion pharmaceuticals corporation: indication: adult patients with generalized myasthenia gravis[M]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2020.
 - [34] Shammo J, Gajra A, Patel Y, et al. Low rate of clinically evident extravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with a complement C5 inhibitor: results from a large, multicenter, US real-world study[J]. J Blood Med, 2022, 13:425–437. DOI:10.2147/JBM.S361863.
 - [35] Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, et al. Difficult cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: diagnosis and therapeutic novelties[J]. J Clin Med, 2021, 10(5):948. DOI:10.3390/jcm10050948.

(本文由浙江省医学会推荐)

(收稿日期:2024-09-17)

(本文编辑:李媚)