

阵发性睡眠性血红蛋白尿补体抑制剂治疗与管理专家共识

中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组

通信作者：韩冰¹, E-mail: hanbing_li@sina.com.cn

张连生², E-mail: zhangliansheng@medmail.com.cn

张抒扬³, E-mail: shuyangzhang103@163.com

中国医学科学院北京协和医院¹ 血液科³ 心内科, 北京 100730

² 兰州大学第二医院血液科, 兰州 730030

【摘要】阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）是一种罕见的造血干细胞克隆性疾病，由于基因突变导致糖基磷脂酰肌醇（GPI）锚连蛋白的丢失，造成红细胞表面的补体调节蛋白的丢失，特别是CD55（衰变加速因子）和CD59（膜攻击复合物抑制因子），使PNH红细胞被补体攻击而破坏，造成血管内溶血（IVH）、血栓形成及平滑肌功能障碍等一系列与溶血相关的症状，严重影响患者的生活质量，甚至导致死亡。传统治疗方案无法解决补体系统被异常激活的级联反应，造血干细胞移植（HSCT）曾经是PNH治愈的唯一途径。靶向补体成分的补体抑制剂可阻断补体级联反应通路，有效控制PNH的溶血及相关症状，已成为治疗溶血性PNH的一线疗法。近年来，全球多款补体抑制剂相继获批和在中国上市，更多中国患者接受了补体抑制剂治疗。本共识旨在规范和指导不同补体抑制剂在PNH领域的临床应用。

【关键词】阵发性睡眠性血红蛋白尿；血管内溶血；血管外溶血；近端补体抑制剂；远端补体抑制剂；共识

【中图分类号】 R551.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2025)01-0083-13

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2025.01.012

Consensus on Complement Inhibitor Therapy and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: HAN Bing¹, E-mail: hanbing_li@sina.com.cn

ZHANG Liansheng², E-mail: zhangliansheng@medmail.com.cn

ZHANG Shuyang³, E-mail: shuyangzhang103@163.com

¹Department of Hematology, ³Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Department of Hematology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

【Abstract】 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), a rare clonal disease of hematopoietic stem cells caused by mutations in the phosphatidylinositol *N*-acetylglucosaminyltransferase subunit A (*PIGA*) gene, may lead to the deficiency of glycosylated phosphatidylinositol (GPI)-anchored proteins. This deficiency further results in the red blood cells of PNH patients becoming more susceptible to complement-mediated attack,

基金项目：国家自然科学基金（82370121）；北京市自然科学基金（7232109）；中国医学科学院临床与转化医学研究专项（2023-12M-C&T-B-013）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2021-12M-1-003）；中央高水平医院临床科研业务费（2022-PUMCH-C-026, 2022-PUMCH-D-002, 2022-PUMCH-B-046）

引用本文：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补体抑制剂治疗与管理专家共识 [J]. 罕见病研究, 2025, 4 (1): 83-95. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2025.01.012.

thus triggering a range of hemolysis-related symptoms including intravascular hemolysis (IVH), thrombosis, and smooth muscle dysfunction, which severely compromises patients' quality of life and may even lead to death. Traditional therapeutic approaches have been ineffective in addressing the cascade reactions initiated by abnormal activation of the complement system; therefore, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was once regarded as the sole cure for PNH. However, with the advent of complement inhibitors targeting complement components, which can block the complement cascade pathway and effectively control hemolysis and related symptoms, these drugs have emerged as the first-line therapy for hemolytic PNH. In recent years, multiple complement inhibitors have been approved globally and launched in China, enabling a growing number of Chinese patients to receive treatment with these agents. This consensus aims to standardize and guide the clinical application of various complement inhibitors in the field of PNH.

【Key words】 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; intravascular hemolysis; extravascular hemolysis; proximal complement inhibitors; terminal complement inhibitors; consensus

Funding: National Natural Science Foundation of China (82370121); Beijing Natural Science Foundation (7232109); Clinical and Translational Medicine Research Special Project of Chinese Academy of Medical Sciences (2023-I2M-C&T-B-013); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-026, 2022-PUMCH-D-002, 2022-PUMCH-B-046)

J Rare Dis, 2025,4(1):83-95

阵发性睡眠性血红蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 是一种罕见的后天获得性溶血性疾病。该病源于造血干细胞发生位于 X 染色体 (Xp22.1) 上磷脂酰肌醇聚糖锚生物合成基因突变^[1], 导致糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚的合成缺陷, 造成锚连蛋白在细胞表面的缺失, 尤其是红细胞表面缺乏补体调节蛋白 CD55 和 CD59 (均为 GPI 锚连蛋白), 在补体攻击情况下发生溶血, 从而带来一系列的临床症状^[2-3]。同时, PNH 的发生存在免疫攻击导致的骨髓衰竭背景, 也被视为骨髓衰竭 (bone marrow failure, BMF) 疾病之一^[2]。血管内溶血 (intravascular hemolysis, IVH)、全血细胞减少、血栓形成和平滑肌功能障碍是本病的四大特点。PNH 患者可由于各种并发症而导致寿命缩短, 在缺乏补体抑制剂治疗的时代, 总体 5 年生存率约为 72%, 10 年生存率约为 50%^[3]。

近年来, 针对不同靶点的补体抑制剂先后在中国获批上市, 为 PNH 患者带来里程碑式的治疗变革。中国也进入了补体抑制剂可及, 且日益丰富的新时代, 而国内尚无针对抗补体治疗的临床指南或专家共识。然而, 面临长期甚至终身的补体抑制治疗, PNH 患者急需规范化的疾病治疗方案和全病程管理建议以增加临床获益和降低风险。基于此, 中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组专家以循证医学为基础, 制订了本共识, 旨在帮助临床医师为 PNH 患者提供规范化的抗补体治疗和特殊状

况和人群的临床管理建议。

1 共识制订方法

本共识由中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组发起, 参与制定本共识的专家具有较为丰富的 PNH 诊疗经验, 部分专家此前曾参与制定 PNH 疾病相关共识。专家组成员首先确定共识主题和范围, 根据 PNH 的补体抑制剂治疗和临床管理在 PubMed 和中国知网及万方数据库中进行文献检索, 检索时间截止为 2024 年 5 月 30 日。文献类型包括指南/共识/专家意见/回顾性分析/随机对照临床试验/队列研究/药品说明书等, 形成共识文献库。基于研究局限性 (风险偏倚)、一致性、直接性、精确性和发布偏倚的可能性, 采用 GRADE^[4] (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 系统对文献证据进行评级和推荐强度的制定, 并基于证据质量给出强或弱两种推荐强度 (表 1~2)。执笔组成员根据主题和文献库进行分工和初稿撰写, 2024 年 7 月将初稿返回各位专家组成员征求意见, 并根据反馈意见进行修改。经过多轮讨论和修改, 最终在全体专家成员一致同意下, 形成本共识。

2 PNH 分类及补体抑制剂治疗指征

国际 PNH 工作组 (international PNH interest group,

表 1 基于 GRADE 系统的证据评级^[4]Tab. 1 Evidence rating based on GRADE system^[4]

证据评级	定义
高质量	非常有信心真实效果接近于估计的效果
中质量	对效果估计有中等程度的信心，真实值可能接近估计值，但仍存在二者不大相同的可能性
低质量	对效果估计的准确性有限制的信心，真实效果可能与估计的效果大不相同
极低质量	对效果估计几乎没有信心，真实效果可能与估计的效果完全不同

表 2 基于证据质量的推荐强度分类

Tab. 2 Recommendation classification based on quality of evidence

推荐强度	定义
强推荐	此类推荐意味着大多数情况下，相应的干预措施将会为患者带来明显的益处或避免伤害。在大多数情况下，患者、临床医生和其他卫生决策者应该遵循此类推荐
弱推荐	此类推荐意味着干预措施的益处与风险更为接近，或者证据不够充分。患者的偏好和价值观在决定是否遵循此类推荐时将起到更重要的作用

I-PIG) 将 PNH 分为 3 类^[5]：①经典型 PNH，该类患者有典型的溶血和血栓形成表现；②合并骨髓衰

竭的 PNH (BMF/PNH)，如合并再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 或骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS)；③亚临床型 PNH，患者有微量 PNH 克隆，但没有溶血和血栓的实验室和临床证据。

虽然在多个补体抑制剂治疗 PNH 的临床研究中，常以 PNH 克隆 >10% 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) ≥ 1.5 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 作为筛选入组标准，但在实际启动补体抑制剂治疗时，实验室指标并不是唯一条件。国际上多个 PNH 指南或专家共识均强调，补体抑制剂治疗时机的选择应综合考虑实验室指标和临床症状^[5-8]。由于有些症状是非特异性的，可能并非归因于 PNH，需谨慎仔细权衡。

综合各国 PNH 指南和共识中的建议，对于经典型 PNH，以及合并骨髓衰竭的 PNH 中伴有明显溶血和/或相关症状者，可启动补体抑制剂治疗。对于亚临床型 PNH，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^[9]。对于妊娠 PNH 患者，多个共识均推荐应尽快启动补体抑制剂治疗，目前仅限于依库珠单抗 (eculizumab) (表 3)^[5-8]。

表 3 各国补体抑制剂启动时机推荐

Tab. 3 Recommended time of complement inhibitors initiation in different countries

近年来国际 PNH 指南/共识	实验室指标	临床指征
2019 年加拿大 PNH 共识 ^[5]	PNH 克隆 > 10%、 LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$	以下至少一种情况： 严重贫血（伴或不伴输血依赖）、血栓形成或血栓病史，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的腹痛或吞咽困难；或其他特殊情况，如严重疲乏或妊娠患者； 无症状的患者，无论克隆大小如何，尤其是 AA 或 MDS 背景下有小克隆的患者，均不需要补体抑制；但是，应定期监测其是否出现 GPI 缺陷克隆扩增可能发生的症状性 PNH
2021 年巴西 PNH 共识 ^[6]	LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$	有症状和符合以下任一标准的患者： · 在有心脏症状的患者中，至少两次独立测量 HGB < 7 g/dL 或 HGB < 10 g/dL； · PNH 相关血栓形成； · 与溶血相关的并发症：肾功能障碍和肺动脉高压； · 腹痛和/或吞咽困难和/或勃起功能障碍； · 妊娠，特别是既往有妊娠并发症史的患者； 满足以上标准，即可启动抗补体治疗，不必考虑是否输血，以及 PNH 克隆大小（尽管已知 PNH 克隆 > 50% 的患者更可能出现 IVH）
2023 年德国 PNH 指南 ^[7]	无固定参数	综合考虑临床指征
2024 年英国 AA 指南 ^[8]	LDH > 1.5 \times ULN	PNH 相关血栓； 溶血相关并发症：肾功能衰竭、肺动脉高压； 溶血性有症状的 PNH 合并贫血（HGB < 9 g/dL）或多学科诊疗达成一致意见； 妊娠（及产后至少 3 个月）应启动依库珠单抗治疗

PNH：阵发性睡眠性血红蛋白尿；LDH：乳酸脱氢酶；ULN：正常值上限；AA：再生障碍性贫血；MDS：骨髓增生异常综合征；GPI：糖基磷脂酰肌醇；HGB：血红蛋白；IVH：血管内溶血

3 PNH 治疗目标的演变

近年来,随着补体抑制剂药物的研发和探索,PNH 的治疗目标不断被提高。最先上市的补体末端抑制剂(如依库珠单抗)治疗目标是控制 IVH,延长生存^[10-12]。新型 C5 抑制剂改善了由于 C5 多态性导致的疗效不佳、单抗药物半衰期短,以及静脉输注使用不便利等问题;但无法解决末端补体抑制后产生的血管外溶血(extravascular hemolysis, EVH),以及溶血控制不佳导致的长期慢性贫血、疲劳等问题^[13]。随着近端补体抑制剂的出现,临床试验的终点已从单纯的关注 LDH 下降,演变为包括减少输血需求、提升血红蛋白(hemoglobin, HGB)水平、LDH 降低至较低水平、改善疲劳等复合终点^[13]。HGB 改善甚至正常化,是新型补体抑制剂追求的治疗目标^[14]。

对于未接受补体抑制剂治疗的 PNH 患者,目前中国已获批依库珠单抗、可伐利单抗及口服的近端补体抑制剂伊普可泮等药物^[10,12,15-16];对于已经常规接受 C5 抑制剂治疗的 PNH 患者,如果出现疗效不佳,如 EVH、突破性溶血(breakthrough hemolysis, BTH)或不耐受等,可以转换近端补体抑制剂——伊普可泮(iptacopan)(图 1)^[16]。

4 不同补体抑制剂分类及推荐

推荐意见:

(1) 对于未经抗补体治疗的成人 PNH 患者,满足 IVH 证据,且出现 PNH 相关临床症状时,即可启动抗补体治疗(证据等级:高;推荐级别:强)。

(2) 对于既往接受依库珠单抗治疗后有残存贫血的 PNH 患者,需要谨慎分析贫血原因,如有 EVH 证据(如 Coombs 试验阳性、PNH 红细胞膜上出现 C3 片段沉积、网织红细胞计数增高等),则考虑转换上游补体抑制剂(证据等级:高;推荐级别:强)。

(3) 对于接受依库珠单抗治疗后 LDH 控制不佳的患者,可能是基因多态性,也可能是剂量不足导致游离 C5 激活了补体,需要进一步鉴别(证据等级:高;推荐级别:强)。

补体抑制剂分为远端(下游)和近端(上游)补体抑制剂。前者包括最先上市的人源化 C5 抑制剂依库珠单抗,以及随后上市的 ravulizumab 和可伐利单抗(crovalimab);后者包括国外已经获批上市的 C3 抑制剂 pegcetacoplan (APL-2)、美国、中国获批的 B 因子抑制剂伊普可泮(LNP023),国外获批的 D 因子抑制剂(danicopan, BCX9930)等(表 4)。本共识只涉及在中国获批上市的补体抑制剂及其治疗推荐。

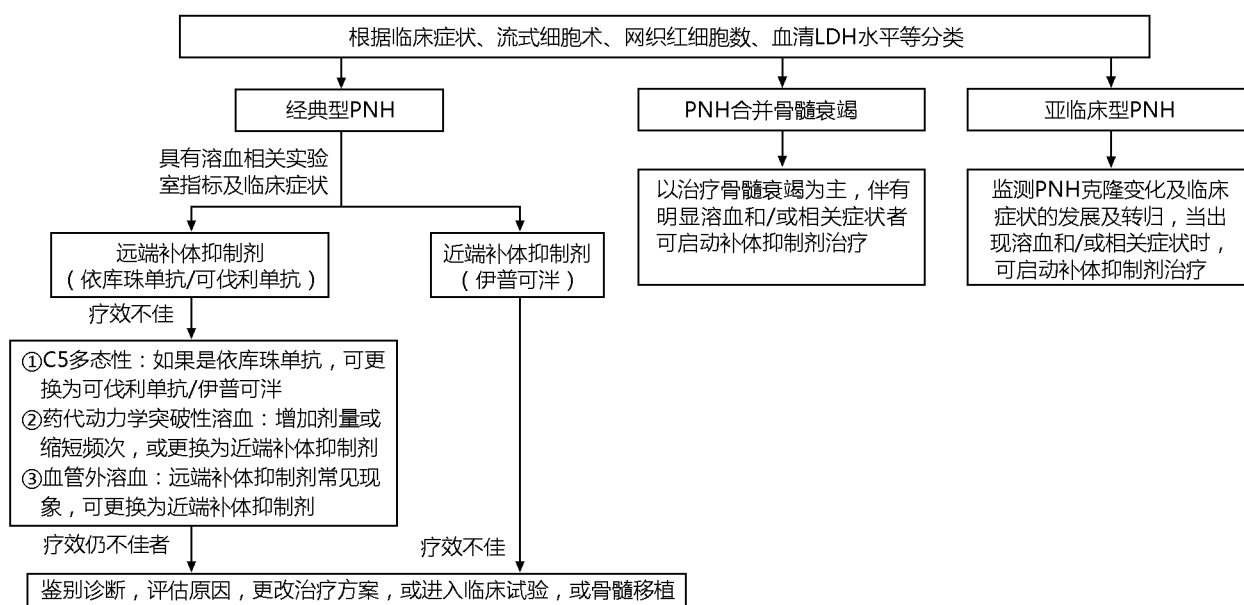


图 1 PNH 补体抑制剂治疗流程图

Fig. 1 Flow chart of PNH complement inhibitor initiation

C5: 补体成分 5

表 4 国内外获批用于治疗 PNH 的补体抑制剂

Tab. 4 Complement inhibitors approved for the treatment of PNH in China and other countries

靶点分类	药物	适应证	批准年份	国家/组织	用法	剂量
补体下游 C5	依库珠单抗 (eculizumab, Soliris®)	PNH 成人和儿童患者	2007 年	美国/ 欧盟	静脉输注	负荷剂量: 前 4 周每周 1 次静脉输注 600 mg; 维持剂量: 第 5 周静脉输注 900 mg, 后续每 14±2 天静脉输注 900 mg; 对于体重<40 kg 的 PNH 患者, 建议参考 aHUS 剂量方案
	依库珠单抗 (eculizumab, Soliris®)	PNH 成人和儿童患者	2018 年	中国	静脉输注	同上
	ravulizumab (Ultomiris®)	成人 PNH 患者	2018 年	美国	静脉输注	体重≥40 kg 且<60 kg: 负荷剂量: 第 1 天静脉输注 2400 mg; 维持剂量: 第 15 天及之后每 8 周一次, 静脉输注 3000 mg 体重≥60 kg 且<100 kg: 负荷剂量: 第 1 天静脉输注 2700 mg; 维持剂量: 第 15 天及之后每 8 周一次, 静脉输注 3300 mg 体重≥100 kg: 负荷剂量: 第 1 天静脉输注 3000 mg; 维持剂量: 第 15 天及之后每 8 周一次, 静脉输注 3600 mg
	ravulizumab (Ultomiris®)	1 个月及以上儿童 PNH 患者	2021 年	美国	静脉输注	同上
	ravulizumab (Ultomiris®)	成人 PNH 患者, 静脉启动后, 皮下维持	2022 年	美国	静脉输注+ 皮下注射	负荷剂量: 第 1 天静脉输注首次给药, 剂量参考上文; 维持剂量: 第 15 天及之后每周 1 次, 皮下给药 490 mg
	可伐利单抗 (crovalimab, Piasky®)	未接受过补体抑制剂治疗的 PNH 成人和青少年(≥12 岁)患者	2024 年	中国	静脉输注+ 皮下注射	体重≥40 kg 且<100 kg: 负荷剂量: 第 1 天静脉输注 1000 mg, 随后在第 2 天、第 8 天、第 15 天及第 22 天皮下给药 340 mg; 维持剂量: 自第 29 天开始, 每 4 周 1 次, 皮下给药 680 mg 体重≥100 kg: 负荷剂量: 第 1 天静脉输注 1500 mg, 随后在第 2 天、第 8 天、第 15 天及第 22 天皮下给药 340 mg; 维持剂量: 自第 29 天开始, 每 4 周 1 次, 皮下 1020 mg
	可伐利单抗 (crovalimab, Piasky®)	体重≥40 kg 的 PNH 患者 (未限制年龄)	2024 年	日本	静脉输注+ 皮下注射	同上
	可伐利单抗 (crovalimab, Piasky®)	13 岁及以上且体重≥40 kg 的 PNH 患者	2024 年	美国	静脉输注+ 皮下注射	同上
补体上游 C3	pegcetacoplan (Empaveli® 或 Aspaveli®)	初治 PNH 成人患者, 以及从接受 C5 抑制剂治疗转换的 PNH 患者	2021 年	美国	皮下注射	1080 mg, 每周两次; 每周 2 次的剂量应在每个治疗周的第 1 天和第 4 天给药; 当 LDH≥2×ULN, 将给药方案调整为每 3 天 1080 mg
	pegcetacoplan (Empaveli® 或 Aspaveli®)	治疗接受 C5 抑制剂至少 3 个月后贫血的 PNH 成人患者	2022 年	欧盟	皮下注射	同上

(续表) 表 4 国内外获批用于治疗 PNH 的补体抑制剂

靶点分类	药物	适应证	批准年份	国家/组织	用法	剂量
补体上游 D 因子	pegcetacoplan (Empaveli® 或 Aspaveli®)	未经治疗的有溶血性 贫血的 PNH 成人 患者	2024 年	欧盟	皮下注射	同上
	danicopan (Voydeya®)	作为 ravulizumab 或依 库珠单抗的添加疗 法, 用于治疗 PNH 成人患者的 EVH	2024 年	日本/美国	联合口服	在其他 C5 抑制剂基础上添加使用; 150 mg, 每日 3 次; 根据临床反应, 可增加至 200 mg, 每日 3 次
补体上游 B 因子	伊普可泮 (iptacopan, Fabhalta®)	成人初治 PNH, 以 及抗 C5 治疗后转换 的 PNH 患者	2023 年	美国	单药口服	200 mg, 每日 2 次
	伊普可泮 (iptacopan, Fabhalta®)	同上	2024 年	欧盟	单药口服	同上
	伊普可泮 (iptacopan, Fabhalta®)	既往未接受过补体抑 制剂治疗的 PNH 成 人患者	2024 年	中国	单药口服	同上

EVH: 血管外溶血; aHUS: 非典型溶血性尿毒综合征

4.1 远端补体抑制剂 (靶向 C5 的补体抑制剂)

4.1.1 依库珠单抗

依库珠单抗通过靶向结合补体 C5, 阻止膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 的形成, 抑制血管内 PNH 红细胞的破坏, 减轻 IVH^[10]。依库珠单抗于 2018 年在中国获批, 于 2022 年上市, 2024 年被纳入医保目录, 用于成人和儿童的 PNH 治疗。

与安慰剂组患者相比, 接受依库珠单抗治疗的患者 LDH 水平降低、输血需求减少、疲劳改善显著^[17], 52 周治疗后, 87% 的 PNH 患者溶血减少^[10]。除了溶血的改善, 每年血栓栓塞率与治疗前相比降低了 85% (1.07 次事件/100 例患者 vs. 7.37 次事件/100 例患者)^[12]。同时, 依库珠单抗极大改变了 PNH 的自然病程, 将生存率提高到与普通人群相似的水平^[11]。

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT) 能从根本上消除 PNH 克隆, 是 PNH 患者唯一的治愈手段^[18], 但移植患者的总生存期较差 (总死亡率为 30%), 移植前有血栓形成史患者的死亡风险更高^[19]。依库珠单抗的出现也改变了 Allo-HSCT 在 PNH 中的治疗地位, 使 Allo-HSCT 在 PNH 的适应证更改为: 重度 BMF 患者、对依库珠单抗治疗反应不佳、补体抑制剂不可及或有

强烈移植意愿的患者^[20-21]。

依库珠单抗耐受性良好, 常见的不良事件是头痛、鼻咽炎、上呼吸道感染、背痛、恶心、咳嗽^[13]。美国上市后 10 年安全性分析显示, 除了脑膜炎球菌感染风险增加, 其他最常报告的严重感染为肺炎 (11.8%)、菌血症/败血症/感染性休克 (11.1%)、尿路感染 (4.1%)、葡萄球菌感染 (2.6%) 和病毒感染 (2.5%)^[22]。而且, 依库珠单抗是目前唯一在妊娠和哺乳期 PNH 患者中具有安全性和有效性证据的补体抑制剂^[23]。

然而, 依库珠单抗治疗 PNH 并不完美, 近半数患者无法脱离输血^[24]。导致依库珠单抗治疗期间贫血控制不佳的因素很多, 包括合并的骨髓衰竭、残留 IVH 和补体上游 C3 介导的 EVH 等^[13]。患者基因多态性也可影响依库珠单抗治疗反应, C5 变异体 Arg885 突变干扰药物与 C5 蛋白结合, 导致溶血控制不良, 但该突变在中国人群中罕见^[25]。补体受体 1 (complement receptor 1, CR1) 基因多态性与依库珠单抗治疗反应不佳有关, 表现出更高比例的输血需求 (通过影响 C3 的结合引起 EVH)^[26-27]。频繁的静脉给药对患者的依从性要求较高, 加上用药后仍有一定程度的输血需求, 给患者带来诸多不便^[22]。

4.1.2 可伐利单抗

可伐利单抗是经连续单克隆抗体回收技术工程化改造的新一代 C5 抑制剂，半衰期长，可皮下注射，且对 C5 多态性的患者同样有疗效^[28-29]。

在既往接受过依库珠单抗/ravulizumab 治疗的 PNH 患者中，转换为可伐利单抗后，溶血得到持续地控制，安全性良好，部分患者出现一过性的轻度或中度免疫复合物反应^[30]。对于初治 PNH 患者，可伐利单抗非劣效于依库珠单抗，安全性特征相当，且患者生活质量获益更高^[31]。COMMODE 3 是一项仅在中国开展的单臂研究，78.7% 的患者达到溶血控制，51.0% 的患者从基线至第 25 周脱离输血，且未出现导致治疗中止的不良事件，常见不良事件为上呼吸道感染（47.1%），其安全性特征与 C5 抑制剂的已知安全性特征一致^[32]。

可伐利单抗于 2024 年在中国获批，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。

4.2 近端补体抑制剂

伊普可泮（iptacopan）是一种特异性补体 B 因子抑制剂，作用于补体系统 C5 末端通路的上游，可同时控制 IVH 和 EVH，弥补了抗 C5 抗体的不足，同时为患者提供了单药口服的治疗选择^[33-35]。

对于接受抗 C5 治疗 ≥6 个月但仍有残留贫血的 PNH 成人患者，24 周治疗后，82% 的患者 HGB 较基线升高 ≥2 g/dL，69% 的患者 HGB ≥12 g/dL，而继续抗 C5 治疗的对照组只有 2% 的患者 HGB ≥12 g/dL^[34]。抗 C5 治疗组转换为伊普可泮治疗后，患者 HGB 水平迅速改善，90% 以上脱离输血^[35]。对于初治 PNH 患者，92% 的患者 HGB 较基线升高 ≥2 g/dL，63% 的患者 HGB ≥12 g/dL^[34]。同时，伊普可泮显示了较抗 C5 药物更低的 BTH 发生率，且不需要停药或者调整剂量^[36-37]。

关于安全性，初治 PNH 患者最常见的不良事件为头痛（28%）、新冠病毒（15%）和上呼吸道感染（13%），未观察到死亡，也未发生导致治疗中止的不良事件^[34]。如果漏服一剂或多剂伊普可泮，建议患者尽快补服一剂（即使与下一次计划给药时间很接近），然后恢复常规给药方案^[38]。

伊普可泮于 2024 年 4 月在中国获批用于 PNH 成人患者的一线治疗。伊普可泮是目前获批的疗效最优的补体抑制剂，其临床疗效确切、安全，可口服，进一步提升了 PNH 治疗目标。

5 补体抑制剂治疗注意事项

5.1 治疗前疫苗接种

推荐意见：

（4）PNH 患者进行抗补体治疗前 2 周，务必完成疫苗接种，尤其是脑膜炎奈瑟球菌，避免抗体阻断后带来的感染风险（证据等级：高；推荐级别：强）。

（5）转换补体药物的 PNH 患者，如果仍处在疫苗保护期限内，则不必重新接种疫苗，接近保护期后补种疫苗即可（证据等级：高；推荐级别：强）。

（6）接受抗补体治疗的 PNH 患者一旦发现细菌感染迹象，尽快启动抗生素治疗，抗生素药物可选择青霉素、红霉素、阿莫西林、环丙沙星等（证据等级：中；推荐级别：强）。

补体抑制剂可能增加荚膜细菌（包括脑膜炎奈瑟球菌、肺炎链球菌和 B 型流感嗜血杆菌）感染的风险，无论何种补体抑制剂，都需要在首次给药前至少两周，接种或者更新荚膜细菌类疫苗，尤其是脑膜炎奈瑟球菌疫苗。在依库珠单抗 10 年安全警戒数据中，除了脑膜炎感染，肺炎是第二高发的感染类型（其他类型的感染如菌血症、败血症、尿路感染、葡萄球菌感染和病毒感染均有报道）^[22]。为了避免同时接种多种疫苗可能导致的严重溶血事件，专家建议 PNH 患者一次接种一种疫苗。预防性抗生素使用应从补体抑制剂使用开始，坚持到第二种疫苗接种后 15 d（表 5）。对于出现感染性并发症的 PNH 患者，不应停止抗补体治疗^[39]。

5.2 补体抑制剂疗程及治疗期间的监测

推荐意见：

（7）虽然存在极少数的自发缓解现象，但是绝大多数接受抗补体治疗的 PNH 患者需要终身用药，因为体内存在大量的缺陷红细胞，一旦停药会出现一系列溶血相关的并发症，甚至危及生命（证据等级：高；推荐级别：强）。

随着补体抑制剂在国内的应用，PNH 患者获得了生存期的延长和生活质量的改善。补体抑制剂均需长期不间断用药，因此治疗期间应常规监测血液学情况（如 HGB、网织红细胞计数，白细胞，血小板计数）、生化指标改善（如胆红素、铁蛋白、LDH），用来评估补体抑制剂疗效^[24,41]。跟踪监测 PNH 克隆大小、关注并检测可能的感染风险、BTH 风险等。对仍然依赖输血的 PNH 患者进行 BTH、血管内外溶

表 5 PNH 患者接受抗补体治疗的疫苗接种和抗生素治疗建议^[28,38-40]

Tab. 5 Recommendations for vaccination and antibiotic therapy in PNH patients receiving anti-complement therapy^[28,38-40]

类型	时间	推荐方案
抗生素预防	预防性抗生素使用应从补体抑制剂使用开始，坚持到第二种疫苗接种后 15 d	抗生素预防方案（推荐但不限定）： 青霉素 500 mg，每日 2 次；或阿莫西林 500 mg，每日 2 次；或红霉素 500 mg，每日 2 次；或环丙沙星 500 mg，每日 2 次
疫苗接种	第一剂：补体抑制剂治疗开始前至少两周接种 第二剂：Men-ACWY 疫苗应在第一剂后 8 周给药，Men-B 疫苗应在第一剂后 1 个月给药 加强剂：每 5 年接种一次 Men-ACWY 疫苗，每 3 年接种 1 次 Men-B 疫苗	依库珠单抗：脑膜炎双球菌（A、C、Y、W1 和 B 型） 可伐利单抗：必须接种 4 价脑膜炎球菌，根据当地指南接种肺炎链球菌和 B 型流感嗜血杆菌 伊普可泮：必须接种脑膜炎奈瑟菌和肺炎链球菌；建议接种 B 型流感嗜血杆菌（如有）
感染的早期发现和处理	出现感染迹象，如体温升高 38 ℃ 以上，建议尽快启动抗生素治疗	抗生素早期治疗方案（推荐但不限定）： 阿莫西林克拉维酸 2 g，随后每 8 小时服用 1 g；或环丙沙星 500 mg，每日 2 次 注意：感染期间不得停用抗补体药物

Men-ACWY：脑膜炎球菌 A、C、W、Y 型；Men-B：脑膜炎球菌 B 型

血、骨髓衰竭性疾病及其他可能引起贫血原因的分析，寻找潜在原因。补体抑制剂并不能解决突变导致的 GPI 锚蛋白缺陷，因此在治疗期间，GPI 缺陷的红细胞大量堆积，一旦停药，会导致溶血的复发。如停药，需在停药两周内密切监测溶血情况^[42]。

作为靶向 C5 的远端补体抑制剂，依库珠单抗和可伐利单抗只抑制了终末端补体激活，无法避免 C3 激活带来的 EVH，尤其需要注意 EVH 的鉴别诊断^[39]。对于接受口服伊普可泮治疗的患者，需要强调服用的依从性，严格规范治疗，避免突然中断用药带来的溶血风险^[38]。

5.3 突破性溶血的处理

推荐意见：

(8) BTH 发作时，患者可能误以为是残存贫血、疲劳等 PNH 常见症状，从而放松警惕。需要做好患者管理，提醒 BTH 需要注意的体征和症状表现，以便及时发现并调整治疗方案（证据等级：高；推荐级别：强）。

(9) 药物代谢动力学（pharmacokinetics, PK）BTH 往往比较规律，可通过增加药物剂量/频次或转换/联用其他新型补体抑制剂解决（证据等级：高；推荐级别：强）。

(10) 药物效应动力学（pharmacodynamics, PD）BTH 往往散发，需要结合补体激活条件，严密监测患者 HGB、LDH 水平，并根据严重程度决定是否进行补体抑制剂剂量或者频率的调整、联合、补充输注红细胞（证据等级：高；推荐级别：强）。

治疗期间 IVH 若先改善后复发，称为 BTH，表现为血红蛋白尿再现、LDH 显著升高和 HGB 水

平骤降，部分患者伴腹痛、发热。BTH 的原因可能是 PK（如药物有效剂量不足）或 PD（如感染或炎症状态引起强烈的补体激活，突破药物的阻断）^[43]。10%~27% 接受依库珠单抗或 ravulizumab 治疗的 PNH 患者因 BTH 需要提高剂量或缩短治疗间隔^[24,44]。10.4% 的 PNH 患者在接受可伐利单抗治疗期间出现 BTH^[31]。伊普可泮组 BTH 事件发生率更低，且主要发生在补体激活条件下（PD BTH）^[36-37]

PK BTH 常发生在下次给药前^[13]。欧洲中部 PNH 专家建议，对于复发性 PK BTH，可增加药物剂量/频次，或转换/联用其他新型补体抑制剂^[45]（表 6）。而 PD BTH 往往散发^[43]。2024 年美国发布的专家共识将 PD BTH 定义为，在 LDH 新升高 $>1.5\times\text{ULN}$ 的情况下，HGB 急性下降 $\geq 1.5\text{ g/dL}$ （与患者的最新评估相比），且已知由补体扩增激活（complement activation amplification, CAC）因素引起（如近期的疫苗接种、感染、手术）。对于已发生 BTH 的患者，要严密监测 HGB、LDH 水平，适时进行补体抑制剂剂量或频率的调整、补充输注红细胞^[46]（表 6）。

5.4 特殊人群用药

5.4.1 妊娠和哺乳期 PNH

推荐意见：

(11) 建议计划妊娠或已经妊娠的 PNH 患者接受依库珠单抗治疗，并维持到产后（证据等级：中；推荐级别：强）。

妊娠期间补体的激活由胚胎着床触发，补体调节对胎盘发挥保护和损伤的双重作用^[47]。补体级联反应的激活会加剧 PNH 患者的溶血反应^[14]，在先兆子

表 6 BTH 的类型和临床管理建议^[28,36,43,45-46]Tab. 6 Types of BTH and clinical management recommendations^[28,36,43,45-46]

BTH 情况	临床管理建议
药代动力学 BTH (PK BTH) ^[45]	
复发性 PK BTH	1. 增加药物剂量或增加频次, 如将依库珠单抗的剂量增加到 1200 mg 或将给药间隔减少到 10~12 d 2. 转换其他 BTH 发生率更低新型补体抑制剂 ^[36]
药效学 BTH (PD BTH) ^[46]	
择期接种疫苗或进行手术*	1. 如果既往接受可伐利单抗或者依库珠单抗治疗, 建议在给药间隔的早期安排疫苗接种或手术 2. 如果既往每日口服伊普可泮, 则保持给药计划 3. 如果患者正在服用口服补体抑制剂, 并且经历 >24 h 内无法通过胃肠道吸收药物, 建议改用非口服的 C5 补体抑制剂 (依库珠单抗或者可伐利单抗), 直到患者能够口服药物
计划外的手术或创伤*	1. 如果患者处于依库珠单抗或者可伐利单抗给药间隔的早期, 或者允许继续口服伊普可泮, 建议维持当前的给药方案 2. 如果患者处于依库珠单抗或者可伐利单抗给药间隔的较晚期 (例如在给药间隔的后半段), 可以考虑缩短给药间隔 (即更早给予相同剂量) 3. 考虑到不同靶点单抗产生的免疫复合物反应, 应尽量避免可伐利单抗与依库珠单抗的交叉使用 ^[28]
严重 BTH	1. 对于重度 BTH 病例, 可考虑输注红细胞; 对于轻度 BTH 病例, 通常不建议输注红细胞。在中度 BTH 病例中, 如果有临床指征, 可考虑输血 ^[43] 2. 既往使用依库珠单抗的患者, 可考虑提高剂量和频次 ^[45-46] 3. 既往口服伊普可泮的患者, 对于出现呼吸急促、胸痛或腹痛, 以及 CAC 恶化, 首先尝试添加一定剂量的伊普可泮; 如果加用伊普可泮无效, 考虑用终末补体抑制剂治疗 ^[46]

* 不包括白内障手术、乳房活检、结肠镜检查、牙科手术等小手术; BTH: 突破性溶血; PK BTH: 药物代谢动力学突破性溶血; PD BTH: 药物效应动力学突破性溶血; CAC: 补体扩增激活

病的情况下更是如此^[48]。在真实世界报道中, 与非妊娠状态相比, 妊娠期的 PNH 患者 IVH 和贫血通常更严重, 输血需求更大^[47,49]。即使产后, PNH 患者的静脉血栓风险也持续较高^[47]。在整个孕产期, PNH 孕妇的死亡率高达 8%~20%^[50]。

依库珠单抗的出现改变了 PNH 患者的妊娠结局。真实世界研究显示, 接受依库珠单抗治疗后, 88.9% 的孕妇顺利生产, 无死产或者新生儿畸形, 无产妇死亡报告^[51]。病例报告显示, 妊娠期患者接受依库珠单抗治疗后, 新生儿血清中补体活性完全正常^[52]。

目前, 仅依库珠单抗在妊娠 PNH 患者中有临床数据, 被多个国际指南推荐用于妊娠 PNH 的治疗^[5-8]。建议在妊娠前接受依库珠单抗治疗的患者, 在妊娠期间继续用药并密切随访, 超过 50% 的患者在分娩前需要增加依库珠单抗的剂量或频率^[50]。考虑到产后依旧有血栓风险, 建议依库珠单抗的治疗应延长至产后^[8,47,50]。

5.4.2 儿童 PNH

推荐意见:

(12) 对于伴随临床症状的未成年 PNH 患者, 建议启动依库珠单抗或者可伐利单抗治疗, 并根据说明书调整用药剂量 (证据等级: 强; 推荐级别: 强)。

儿童 PNH 极罕见, 已报道年龄最小的 PNH 患者

为 0.8 岁, 但儿童 PNH 主要影响群体是青少年^[53], 与成人 PNH 不同, 青少年和儿童 PNH 患者常具有更高比例的骨髓衰竭^[2,54]。目前, 只有依库珠单抗和可伐利单抗有儿童 PNH 适应证 (后者为 12 岁以上)。儿童 PNH 患者接受依库珠单抗治疗后, LDH 降低到正常水平, 血液参数稳定, 未观察到明确的药物相关不良事件; 药物浓度检测显示, 依库珠单抗浓度大多高于完全补体阻断所需的水平, 在未来可能需要进一步探讨儿童患者剂量的优化^[55]。依库珠单抗尚未用于体重小于 40 kg 的 PNH 患者, 对于这类患者, 建议参考 aHUS 剂量方案进行剂量调整^[40] (表 7)。可伐利单抗 COMMODORE 研究纳入了部分 12 岁以上青少年 PNH 患者, 获批 ≥12 岁且体重 40 kg 以上的儿童 PNH, 其剂量调整主要基于体重^[28] (表 7)。伊普可泮虽然在成人 PNH 中显示出良好的安全性, 但是由于缺少儿童数据, 尚未获批儿童适应证。

5.4.3 合并骨髓衰竭 PNH

推荐意见:

(13) 对于合并骨髓衰竭的 PNH 患者, 优先针对骨髓衰竭进行治疗。如伴随 PNH 相关临床症状, 可在原治疗方案基础上联合抗补体治疗 (证据等级: 低; 推荐级别: 弱)。

(14) 该类型患者需要规律随访, 进行 PNH 克隆

表 7 儿童 PNH 患者的剂量调整方案
Tab. 7 Dose adjustment regimen for children with PNH

药物	基于体重的剂量调整	负荷剂量	维持剂量
依库珠单抗	30 至<40 kg	每周 600 mg×2 周	第 3 周 900 mg；后续每 2 周 900 mg
	20 至<30 kg	每周 600 mg×2 周	第 3 周 600 mg；后续每 2 周 600 mg
	10 至<20 kg	每周 600 mg×1 周	第 2 周 300 mg；后续每 2 周 300 mg
	5 至<10 kg	每周 300 mg×1 周	第 2 周 300 mg；后续每 3 周 300 mg
可伐利单抗	≥40 kg 且<100 kg	第 1 天：1000 mg（静脉输注） 第 2、8、15、22 天：340 mg（皮下注射）	第 29 天及之后，680 mg（皮下输注），每 4 周 1 次
	≥100 kg	第 1 天：1500 mg（静脉输注） 第 2、8、15、22 天：340 mg（皮下注射）	第 29 天及之后，1020 mg（皮下输注），每 4 周 1 次

监测，密切关注疾病转归（证据等级：高；推荐级别：高）。

来自中国的 PNH 回顾研究显示，BMF/PNH 和经典型 PNH 的血栓形成率相似，但 BMF/PNH 患者发生肾功能损害的概率更高，环孢素暴露时间更长，进展髓系恶性肿瘤的比率更高^[56]。多数 BMF/PNH 患者的 PNH 克隆相对较小，无溶血及相关并发症，应侧重于骨髓衰竭综合征治疗^[3]。在 AA 患者中出现 PNH 克隆预示着免疫抑制治疗反应更好，推荐对这些患者进行免疫制剂方案，治疗原则同无 PNH 克隆的 AA 患者^[8,57]。当 BMF/PNH 伴有明显的溶血及相关症状，或患者的 AA 经治疗后，原有 PNH 克隆扩增，或从无 PNH 演变为出现 PNH 克隆和溶血相关症状（如血栓形成等），则启动补体抑制剂治疗。

对于控制 PNH 溶血症状、降低 LDH 方面，依库珠单抗在经典型 PNH 和 PNH/AA 中疗效相似^[58-61]。国际 PNH 登记研究显示，依库珠单抗和免疫抑制剂合并用药均安全有效，IVH 指标得到改善^[59]。中国一项单中心研究显示，无论是经典 PNH 还是 PNH/AA，依库珠单抗均有效且安全^[61]。

这些研究表明，无论 PNH 患者伴随的 AA 状态如何，只要符合溶血证据和症状，都可以通过依库珠单抗得到有效的溶血控制。如果患者的骨髓衰竭症状同时存在，则可联合免疫抑制剂同时进行抗骨髓衰竭治疗^[3,58-61]。

6 结语

随着更多创新靶点补体抑制剂的获批，PNH 的治疗已进入新时代，远端补体抑制剂解决了患者的生存问题，近端口服抑制剂在改善溶血的基础上，进一步提高了生活质量，且用药便利，可以控制 BTH 和

治疗/预防 EVH。PNH 进入了慢性疾病长期管理阶段，需要更多地关注患者治疗依从性、BTH、EVH，以及感染的预防和处理等问题。

未来将基于患者自身因素（年龄、合并症、个人偏好、社会和工作活动、预测依从性等）和疾病特征因素（严重程度、BTH 和 EVH 的发生、合并骨髓功能衰竭等）选择合适的补体抑制剂，甚至联合不同机制的药物（如上下游补体抑制剂联合、补体抑制剂与免疫抑制剂、血小板受体激动剂联合等），以获得最大的治疗效果。

作者贡献：本专家共识由中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组发起，韩冰、张连生、张抒扬共同组建共识制定工作组，牵头制定共识框架，组织全国多学科专家讨论、修改，并审阅定稿。执笔组成员共同起草了共识初稿，专家组成员共同进行讨论并形成修订意见。

利益冲突：所有参与本共识制订的人员均声明不存在利益冲突。

执笔组成员：韩冰（北京协和医院血液科），刘紫薇（北京协和医院血液科），陈苗（北京协和医院血液科），杨辰（北京协和医院血液科），李莉娟（兰州大学第二医院血液科）

参与共识制定和讨论的专家（按姓氏汉语拼音排序）：常春康（上海市第六人民医院）；常红（四川大学华西医院）；陈苗（北京协和医院）；陈彤（复旦大学附属华山医院）；戴敏（南方医科大学南方医院）；董宝侠（第四军医大学西京医院）；范圣谨（哈尔滨医科大学附属第一医院）；付蓉（天津医科大学总医院）；高素君（吉林大学第一医院）；高晓宁（解放军总医院）；韩冰（北京协和医院）；何川（四川大学华西医院）；何广胜（江苏省人民医院）；洪梅

(华中科技大学同济医学院附属协和医院); 黄健 (浙江大学附属第一医院); 贾晋松 (北京大学人民医院); 姜中兴 (郑州大学附属第一医院); 赖永榕 (广西医科大学第一附属医院); 雷美清 (海口市人民医院); 李德鹏 (徐州医科大学附属医院); 李静 (西安交通大学第一附属医院); 李莉娟 (兰州大学第二医院); 李文倩 (青海省人民医院); 李燕 (新疆维吾尔自治区人民医院); 林丽娥 (海南省人民医院); 林圣云 (浙江省中医院); 刘红 (南通大学附属医院); 刘辉 (北京医院); 刘立民 (苏州大学第一附属医院); 刘容容 (广西医科大学第一附属医院); 刘紫薇 (北京协和医院); 马艳萍 (山西医科大学第二医院); 孟凡凯 (华中科技大学同济医学院附属同济医院); 苗瞄 (苏州大学第一附属医院); 任金海 (河北医科大学第二附属医院); 施均 (中国医学科学院血液病医院); 宋强 (山东大学齐鲁医院); 田发青 (深圳市龙岗区人民医院); 佟红艳 (浙江大学附属第一医院); 王荷花 (中山大学附属第一医院); 王化泉 (天津医科大学总医院); 王顺清 (广州市第一医院); 文钦 (重庆新桥医院); 徐雅靖 (中南大学湘雅医院); 杨辰 (北京协和医院); 杨岩 (吉林大学第一医院); 曾云 (昆明医科大学第一附属医院); 张敏 (华中科技大学同济医学院附属协和医院); 张连生 (兰州大学第二医院); 张凤奎 (中国医学科学院血液病医院); 张抒扬 (北京协和医院); 赵明峰 (天津市第一中心医院); 郑波 (宁夏医科大学总医院); 郑以州 (中国医学科学院血液病医院); 周泽平 (昆明医科大学第二附属医院); 祝亮方 (福建医科大学附属协和医院)。

参 考 文 献

- [1] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood, 2014, 124 (18): 2804-2811.
- [2] Urbano-Ispizua A, Muus P, Schrezenmeier H, et al. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients [J]. Haematologica, 2017, 102 (3): e76-e79.
- [3] Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016 (1): 208-216.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336 (7650): 924-926.
- [5] 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.
- [6] Cançado RD, Araújo AdS, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2021, 43 (3): 341-348.
- [7] Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [EB/OL]. (2024-09) [2024-11-27]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
- [8] 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.
- [9] Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood, 2021, 137 (10): 1304-1309.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1157.
- [14] Risitano AM, Peffault de Latour R. How we ('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future [J]. Br J Haematol, 2022, 196 (2): 288-303.
- [15] Liu H, Xia L, Weng J, et al. Results from the first phase 3 C5 inhibitor (C5 inhibitor) study (COMMODORE 3): efficacy and safety in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [J]. Blood, 2022, 140 (Supplement 1): 714-716.
- [16] Xu B, Kang B, Chen J, et al. Factor B inhibitor iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood Rev, 2024, 66: 101210.
- [17] 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.
- [18] Le Garff-Tavernier M, Deblquis AP, Boyer T, et al. Persistence of PNH clones over time; insights from the mid-term analysis of the French nation-wide multicenter prospective observational study [J]. *Blood*, 2019, 134: 1218.
- [19] De Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Haematologica*, 2012, 97 (11): 1666.
- [20] Markiewicz M, Drozd-Sokolowska J, Biecek P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; multicenter analysis by the Polish Adult Leukemia Group [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (10): 1833-1839.
- [21] Du Y, Han B. Advances in hematopoietic stem cell transplantation for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27 (4): 301-307.
- [22] Socié G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, 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.
- [23] Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview [J]. *J Nephrol*, 2019, 32 (1): 17-25.
- [24] Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56 (10): 2600-2602.
- [25] Du Y, Zhang Q, Han B. Genetic variants of C5 and polymorphisms of C3 in Chinese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Int J Lab Hematol*, 2016, 38 (4): e84-e85.
- [26] Rondelli T, Risitano AM, de Latour RP, et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (2): 262-266.
- [27] Long Z, Du Y, Li H, et al. CR1 gene polymorphisms in Chinese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Gene*, 2018, 659: 149-154.
- [28] 罗氏 (中国) 投资有限公司. 可伐利单抗注射液说明书. 批准文号: 国药准字 SJ20240007 [EB/OL]. (2024-02-06) [2024-11-27]. https://assets.roche.com/f/249469/x/dc4cbe0f74/kefalidankangzhushuye_20240206.pdf.
- [29] Nishimura Ji, Usuki K, Ramos J, et al. Crovalimab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and complement C5 polymorphism; subanalysis of the phase 1/2 COMPOSER study [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198 (3): e46-e50.
- [30] Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Am J Hematol*, 2024, 99 (9): 1757-1767.
- [31] Röth A, He G, Tong H, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition [J]. *Am J Hematol*, 2024, 99 (9): 1768-1777.
- [32] Liu H, Xia L, Weng J, 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.
- [33] Jang JH, Wong L, Ko BS, 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.
- [34] Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (11): 994-1008.
- [35] Risitano AM, Kulasekararaj A, Roeth A, et al. Factor B inhibition with oral iptacopan monotherapy demonstrates sustained long-term efficacy and safety in anti-C5-treated patients (pts) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and persistent anemia: final 48-week results from the multicenter, phase III APPLY-PNH trial [J]. *Blood*, 2023, 142 (Supplement 1): 571.
- [36] De Latour RP, Kulasekararaj A, Scheinberg P, et al. Clinical breakthrough hemolysis (BTH) during monotherapy with the oral factor b inhibitor iptacopan is generally not severe and managed without treatment discontinuation: 48-week data from the phase iii apply-pnh and appoint-PNH trials in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [J]. *Blood*, 2023, 142 (Supplement 1): 1338.
- [37] De Castro CM, Patel BJ. Iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2024. doi: 10. 1080/14656566. 2024. 2404110.
- [38] 北京诺华制药有限公司. 盐酸伊普可泮胶囊说明书. 批准文号: 国药准字 HJ20240016. [EB/OL] (2024-04-24) [2024-11-27]. [https://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2024/YPSW202400416/YPSW202400416\(PPT\).pdf](https://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2024/YPSW202400416/YPSW202400416(PPT).pdf).
- [39] Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, et al. Management of

- infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors; Unmet clinical needs [J]. *Blood Rev*, 2023, 58: 101013.
- [40] 阿斯利康投资(中国)有限公司. 依库珠单抗说明书. 批准文号: 国药准字 SJ20180023. [EB/OL]. (2023-10-12) [2024-11-27]. [https://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2023/YPSW_202300267/YPSW202300267-W1,W4\(ppt\).pdf](https://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2023/YPSW_202300267/YPSW202300267-W1,W4(ppt).pdf).
- [41] Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2022, 132 (6): 16271.
- [42] 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.
- [43] Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387 (2): 160-166.
- [44] Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Haematologica*, 2021, 106 (1): 230-237.
- [45] 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.
- [46] Dingli D, De Castro Iii C, Koprivnikar J, et al. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Hematology*, 2024, 29 (1): 2329030.
- [47] Girardi G, Lingo JJ, Fleming SD, et al. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1681.
- [48] Girardi G, Prohászka Z, Bulla R, et al. Complement activation in animal and human pregnancies as a model for immunological recognition [J]. *Mol Immunol*, 2011, 48 (14): 1621-1630.
- [49] Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, et al. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61 (9): 593-601.
- [50] Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (11): 1032-1039.
- [51] Schaap CCM, Heubel-Moenen FCJ, Nur E, et al. Nationwide study of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evaluation of treatment indications and outcomes [J]. *Eur J Haematol*, 2023, 110 (6): 648-658.
- [52] Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn [J]. *Immunobiology*, 2015, 220 (4): 452-459.
- [53] Mercuri A, Farruggia P, Timeus F, et al. A retrospective study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adolescent patients [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 64: 45-50.
- [54] Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325 (14): 991-996.
- [55] 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.
- [56] Du Y, Yang Y, Yang C, et al. Clinical characteristics of 512 eculizumab-naïve paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in China: a single-center observational study [J]. *Hematology*, 2022, 27 (1): 113-121.
- [57] 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.
- [58] Choi CW, Jang JH, Kim JS, et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort [J]. *Blood Res*, 2017, 52 (3): 207-211.
- [59] Lee JW, Peffault de Latour R, Brodsky RA, et al. Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (1): E37-E41.
- [60] Hill A, de Latour RP, Kulasekararaj AG, et al. Concomitant immunosuppressive therapy and eculizumab use in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an international PNH registry analysis [J]. *Acta Haematol*, 2023, 146 (1): 1-13.
- [61] 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.

(收稿: 2024-11-20 录用: 2024-11-30)

(本文编辑: 董雪)