DOI: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.011

· 病例报道 ·

B 因子抑制剂治疗重型再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征 1 例

张会勤,霍继颖,白洁*
天津医科大学第二医院血液科,天津 300211

摘要: 患者男性,62 岁,于 2025 年 2 月因“间断瘀斑 1 月余,眼痛、头痛 1 周”入院天津医科大学第二医院。血常规:白细胞 1.47×10^9/L,中性粒细胞绝对值 0.39×10^9/L,淋巴细胞百分比 71%,红细胞 1.08×10^{12}/L,血红蛋白 46 g/L,血小板 3.00×10^9/L,网织红细胞百分比 0.15%。血浆结合珠蛋白(HP)正常(51 mg/L),游离血红蛋白(F-HB)降低(<0.05 g/L),尿含铁血黄素阴性,乳酸性脱氢酶(LDH)791 U/L,双部位骨髓形态增生极度减低,骨髓活检增生极度低下,网银染色阴性。流式细胞术(FCM):红细胞及粒细胞表面的 CD59-和荧光素标记的气单胞菌溶素(FLare)示粒系阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征(PNH)克隆 87.55%。全外显子测序:*PIGA* 基因 6.45%,确诊为重型再生障碍性贫血-PNH(SAA-PNH),予以环孢素 A(CSA)免疫抑制剂治疗后出现肌酐进行性升高,遂停用 CSA 治疗,使用 B 因子抑制剂盐酸伊普可泮胶囊(200 mg,*bid*,*po*)治疗 3 个月后,红细胞脱离输注,白细胞正常,F-HB 及 HP 正常,LDH 321 U/L,双部位骨髓增生活跃,FLare 示粒系 PNH 克隆 7.76%。对于 SAA-PNH 患者,应用新型 B 因子抑制剂可能减轻补体对造血干/祖细胞的攻击,恢复造血,且并不增加 PNH 克隆。

关键词: 重型再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征;*PIGA* 基因突变;盐酸伊普可泮;B 因子抑制剂;PNH 克隆
中图分类号: R556.5

Factor B inhibitor in the treatment of severe aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome: a case report

ZHANG Huiqin, HUO Jiying, BAI Jie*
Department of Hematology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Abstract: A 62-year-old male patient was admitted to The Second Hospital of Tianjin Medical University in February 2025 due to "intermittent ecchymoses for more than 1 month, and eye pain, headache for 1 week". Routine blood test results showed: white blood cell count 1.47×10^9/L, absolute neutrophil count 0.39×10^9/L, lymphocyte percentage 71%, red blood cell count: 1.08×10^{12}/L, hemoglobin 46 g/L, platelet count 3.00×10^9/L, and reticulocyte percentage 0.15%. Plasma haptoglobin (HP) was normal (51 mg/L), National

基金项目: 国家自然科学基金项目(82400173);细胞生态海河实验室项目(HH24KYZX0012);天津市教委科研计划项目(2022ZD072、2024KJ204);天津市医学重点学科建设项目(TJYXZDXK-3-001A-3)
*通信作者
利益冲突: 作者均声明无利益冲突
伦理批件: 不需要
知情同意: 有
引用本文: 张会勤,霍继颖,白洁. B 因子抑制剂治疗重型再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿综合征 1 例[J]. 再生医学研究,2026,1(3):236-240. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.011.

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82400173); Haihe Laboratory of Cell Ecosystem Project (HH24KYZX0012); Scientific Research Plan Project of Tianjin Municipal Education Commission (2022ZD072, 2024KJ204); Tianjin Key Medical Discipline Construction Funding (TJYXZDXK-3-001A-3)
* Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: not required.
Informed consent: available.
Cite this article: Zhang HQ, Huo JY, Bai J. Factor B inhibitor in the treatment of severe aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome: a case report[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(3): 236-240. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.011.

and free hemoglobin (F-HB) was decreased (<0.05 g/L), urine hemosiderin (-). Lactate dehydrogenase (LDH) 791 U/L, bone marrow morphology at two sites showed extremely reduced hyperplasia, bone marrow biopsy revealed marked hypoplasia, and reticulin staining was negative. Flow cytometry (FCM) showed that CD59- on the surface of red blood cells and granulocytes, and fluorescein-labeled aerolysin (FLare) indicated 87.55% in granulocyte lineage. Whole-exome sequencing revealed a 6.45% *PIGA* gene mutation. The patient was diagnosed with severe aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome (SAA-PNH). Progressive elevation of serum creatinine occurred after treatment with the immunosuppressant cyclosporine A (CSA), so CSA was discontinued. After 3 month of treatment with the Factor B inhibitor iptacopan hydrochloride capsules (200 mg, *bid*, *po*), the patient was weaned off red blood cell transfusion, white blood cell count returned to normal, F-HB and HP were normal, LDH 321 U/L, bone marrow hyperplasia at two sites was active, and FLare showed 7.76% in granulocyte lineage. For patients with SAA-PNH, the application of novel Factor B inhibitors may alleviate complement-mediated attack on hematopoietic stem/progenitor cells, restore hematopoiesis, and not increase PNH clones.

Key words: Severe aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome; *PIGA* gene mutation; Iptacopan hydrochloride; Factor B inhibitor; PNH clone

1　病例资料

患者男性,62 岁,主因“间断瘀斑 1 月余,眼痛、头痛 1 周”于 2025 年 2 月入院天津医科大学第二医院血液科。既往史:体健。入院查体:重度贫血貌,皮肤可见瘀斑。辅助检查:血常规:白细胞1.47×10^9/L,中性粒细胞绝对值 0.39×10^9/L,淋巴细胞百分比 71%,红细胞 1.08×10^{12}/L,血红蛋白 46 g/L,血小板 3.00×10^9/L,网织红细胞百分比 0.15%。骨髓活检病理:骨髓增生极度低下(<10%),各阶段粒红系细胞散在或簇状分布,未见巨核细胞;淋巴细胞、浆细胞散在分布,网状纤维染色〔骨髓纤维化(myelofibrosis,MF)-0 级〕;染色体未见异常克隆,脾脏:10.6 cm×2.8 cm,辅助性 T 细胞(helper T cell,Th)1/Th2 比值 7.32,提示存在重型再生障碍性贫血可能(severe aplastic anemia, SAA)。血浆结合珠蛋白测定(haptoglobin,HP)正常(51 mg/L),游离血红蛋白测定(free hemoglobin, F-HB)降低(<0.05 g/L),尿含铁血黄素阴性,乳酸性脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)791 U/L,流式细胞术(flow cytometry, FCM):红细胞及粒细胞表面的 CD59-和荧光素标记的气单胞菌溶素(fluorescein-labeled aerolysin,FlAER)示红系阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)克隆大小 12.97%,粒系 PNH 克隆大小 87.55%。全外显子测序:PIGA 6.45%,其余 21 个 PIG 家族基因突变均阴性。提示存在 PNH 克隆。

诊断:SAA-PNH 综合征。

治疗及转归:给予患者环孢素 A(cyclosporine A, CSA)免疫抑制治疗 3 个月,复查患者血常规示:白细胞 5.40×10^9/L,中性粒细胞绝对值 1.39×10^9/L,淋巴细胞百分比 26.8%,红细胞 1.90×10^{12}/L,血红蛋白 60 g/L,血小板 24×10^9/L,网织红细胞百分比0.65%;再次复查骨髓病理:骨髓增生极度减低,少量偏成熟阶段粒红系细胞及小淋巴细胞、浆细胞散在分布,未见巨核细胞;网状纤维染色(MF-0 级)。染色体检查示:所分析 20 个细胞中有 11 个为-Y。FLare 示粒系 PNH 克隆 83.33%;且肌酐升高至 138 μmol/L,遂停用 CSA。使用 B 因子抑制剂盐酸伊普可泮胶囊(200 mg,*bid*,*po*)治疗 3 个月后,复查血常规:白细胞 5.54×10^9/L,中性粒细胞绝对值 3.82×10^9/L,淋巴细胞百分比 37.4%,红细胞 3.48×10^{12}/L,血红蛋白 117 g/L,血小板 44×110^9/L,网织红细胞百分比 2.15%;LDH 321 U/L, FLare 示粒系 PNH 克隆 7.76%、Th1/Th2 比值 0.96。双部位骨髓增生活跃。具体见图 1-3。患者治疗有效,已完全脱离输血治疗。本病例报道已获得患者书面知情同意,用于发表相关临床资料及图片,患者隐私已得到充分保护。

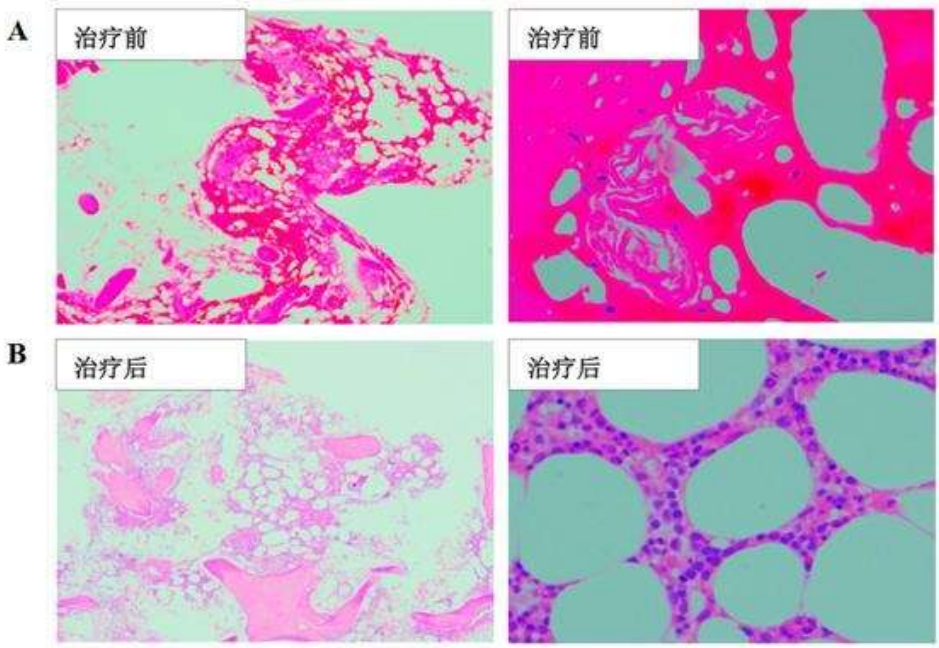


图 1 治疗前后骨髓组织增生状态的 HE 染色结果。A：治疗前，低倍（×100）及高倍（×400）镜下均显示骨髓增生极度低下；B：治疗后，低倍（×100）及高倍（×400）镜下均显示骨髓增生活跃。HE：苏木精-伊红。

Figure 1 HE staining results of bone marrow tissue hyperplasia before and after treatment. A: Before treatment, bone marrow hyperplasia was extremely reduced under both low-power (×100) and high-power (×400) microscopy; B: After treatment, bone marrow hyperplasia was active under both low-power (×100) and high-power (×400) microscopy. HE: hematoxylin and eosin.

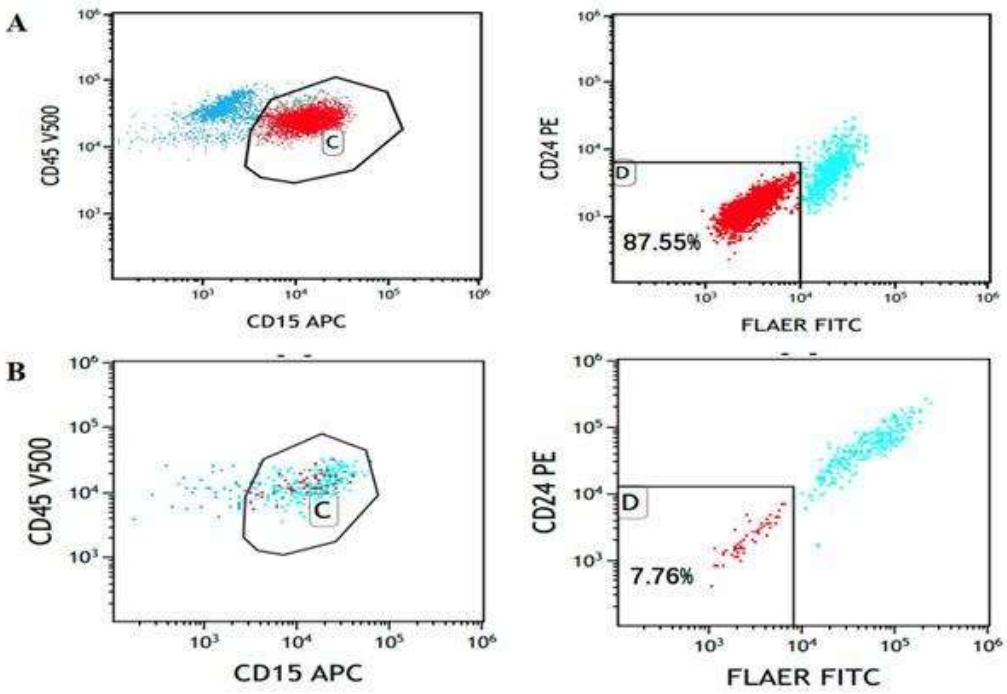


图 2 治疗前后粒系 PNH 克隆性的流式细胞术检测结果。A：治疗前粒系 PNH 克隆性检测结果；B：治疗后粒系 PNH 克隆性检测结果。PNH：阵发性睡眠性血红蛋白尿；FLARE：荧光素标记的气单胞菌溶素；FITC：荧光素异硫氰酸酯；APC：别藻蓝蛋白。

Figure 2 Flow cytometric analysis of granulocytic PNH clonality before and after treatment. A: Results of granulocytic PNH clonality detection before treatment; B: Results of granulocytic PNH clonality detection after treatment. PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; FLARE: fluorescein-labeled aerolysin; FITC: fluorescein isothiocyanate; APC: allophycocyanin.

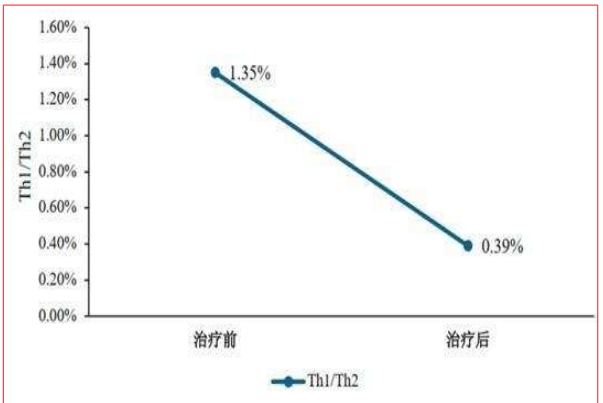


图 3　治疗前后 Th1/Th2 比值的变化。Th：辅助性 T 细胞。

Figure 3　Changes in Th1/Th2 ratio before and after treatment. Th: helper T cell.

2　讨论

再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA)是由多种病因触发的骨髓造血功能衰竭症[1],其发病机制是 $CD8^+$细胞毒性 T 细胞及 γδTCR^+T 细胞异常激活,分泌白细胞介素(interleukin, IL)-2、干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)等促炎因子,直接杀伤造血干细胞(hematopoieticstem cell,HSC)并抑制其增殖分化,导致 HSC 耗竭。免疫失衡特征表现为 $CD4^+/CD8^+$比值降低、Th1/Th2 比值升高,这种免疫攻击使骨髓微环境持续处于炎症状态,进一步加重造血衰竭[2]。PNH 是主要因 HSC *PIGA* 基因突变导致的补体介导性疾病,*PIGA* 基因突变导致 GPI 锚连蛋白(如 CD55、CD59)缺失[3-4],使 PNH 细胞无法抑制补体替代途径激活[5]:B 因子与 C3b 结合形成 C3 转化酶(C3bBb),进一步激活 C5 转化酶,最终形成膜攻击复合物(MAC/C5b-9)引发血管内溶血(intravascular hemolysis,IVH);同时 C3b 在细胞表面沉积,介导巨噬细胞吞噬导致血管外溶血(extravascular hemolysis,EVH)。AA 与 PNH 的发生机制及克隆演变等过程存在诸多关联。DeZern 及李英梅等[6-7]研究表明,PNH 克隆并非特异分子标志,可存在于 AA 等血液疾病,约 40% 的 AA 患者可发生 PNH 克隆,11.1% ~28.8% 的 AA 患者可演变为 PNH。此外,骨髓衰竭为 PNH 的常见症状,其中约 30% 的 PNH 患者可出现 AA 临床表现,甚至发展成为真正意义的 AA。

目前对于 SAA-PNH 综合征的治疗尚无统一指南建议,有研究[8]表明,是否将免疫抑制剂和补体抑制剂同时或顺序治疗,取决于 AA 的严重程度。SAA 合并 PNH 患者比典型 PNH 患者的预后较差,SAA-PNH 综合征的治疗困境在于:当 PNH 克隆占优势时,免疫抑制治疗无法控制补体介导的溶血,贫血难以纠正。本例患者经过 3 个月 CSA 治疗 AA 后,效果欠佳,且出现不良反应(肌酐升高),予以应用 B 因子抑制剂 3 个月后,血红蛋白从 61 g/L 升至 117 g/L,网织红细胞百分比增至 2.15%,并且 $CD4^+/CD8^+$、Th1/Th2 比值正常,Flare 示粒系由 87.55% 降至 7.76%。新型 B 因子抑制剂盐酸伊普可泮为该类疾病提供了突破性治疗的选择[9-11],B 因子是补体替代途径的关键限速酶,介导 C3 转化酶与 C5 转化酶的形成,其从源头阻断补体激活,既阻止 C5b-9 形成以控制 IVH,又减少 C3b 沉积以抑制 EVH。本例患者应用 B 因子治疗后F-HB及 HP 恢复正常,骨髓增生程度恢复活跃状态,该患者疾病起病时持续溶血释放的溶血产物可能对骨髓红系造血的抑制作用,可被 B 因子所拮抗。伊普可泮可能通过控制溶血,解除一氧化氮(nitric oxide,NO)耗竭所致的造血微环境损伤,恢复红系造血功能。与 C5 抑制剂仅“保护”PNH 克隆不同,B 因子抑制剂彻底阻断补体损伤后,PNH 细胞的“免疫逃逸”优势减弱,残余正常 HSC 重新获得增殖空间,导致粒细胞 PNH 克隆从87.55%降至7.76%。

本例患者的诊疗过程印证了 SAA-PNH 综合征“免疫损伤-克隆选择-溶血驱动”的病理演变规律。当疾病进入 PNH 克隆优势阶段,B 因子抑制剂通过上游阻断补体、控制双重溶血、调节克隆竞争,可能实现了溶血纠正与造血功能恢复的双重目标,这提示对于 SAA-PNH 患者,B 因子抑制剂可作为优选治疗方案,但其长期维持治疗的必要性及克隆监测策略仍需更多临床数据支持。

参考文献

1　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. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.11.001.

Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anemia in China (2022) [J]. Zhonghua Xueyexue Zazhi, 2022, 43(11):881-888. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.11.001.

2 Patel BA, Giudice V, Young NS. Immunologic effects on the haematopoietic stem cell in marrow failure[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2021,34(2):101276. doi: 10.1016/j.beha.2021.101276.

3 Hill A, DeZern AE, Kinoshita T,*et al*. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.

4 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诊断与治疗中国指南(2024 年版)[J]. 中华血液学杂志,2024,45(8): 727-737. doi: 10.3760/cma.j.cn121090-20240624-00232.
Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2024) [J]. Zhonghua Xueyexue Zazhi, 2024, 45(8): 727-737. doi: 10.3760/cma.j.cn121090-20240624-00232.

5 Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E,*et al*. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from a pathogenic mechanism to a therapeutic target[J]. Immunol Rev, 2023, 313(1):262-278. doi: 10.1111/imr.13137.

6 DeZern AE, Symons HJ, Resar LS,*et al*. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones to exclude inherited bone marrow failure syndromes[J]. Eur J Haematol, 2014, 92(6):467-470. doi: 10.1111/ejh.12299.

7 李英梅,李星鑫,葛美丽,等. 再生障碍性贫血患者阵发性睡眠性血红蛋白尿症克隆演变的临床意义[J]. 中华血液学杂志,2012,33(2):117-122. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.02.013.
Li YM, Li XX, Ge ML,*et al*. The clinical significance of evolution of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clones in aplastic anemia patients [J]. Zhonghua Xueyexue Zazhi, 2012,33(2):117-122. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.02.013.

8 Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anaemia--paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome[J]. Br J Haematol, 1967,13(2):236-251. doi: 10.1111/j.1365-2141.1967.tb08736.x.

9 Peffault de Latour R, Roth A, Kulasekararaj AG,*et al*. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. N Engl J Med, 2024, 390(11):994-1008. doi: 10.1056/NEJMoa2308695.

10 Risitano AM, de Castro C, Han B,*et al*. Patient-reported improvements in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with iptacopan from 2 phase 3 studies[J]. Blood Adv, 2025, 9(8):1816-1826. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014652.

11 Hillmen P, Szer J, Weitz I,*et al*. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. N Engl J Med, 2024, 390(11):1060. doi: 10.1056/NEJMx240003.

(责任编辑:胡艳杰)