

• 综 述 •

获得性血友病 A 的免疫抑制治疗研究进展

傅玉晗 综述, 陈 姝[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆 400010)

[摘 要] 获得性血友病 A(AHA)是由于循环中产生针对凝血因子Ⅷ的自身抗体导致凝血因子Ⅷ活性下降的罕见性出血性疾病。近年来随着对该病文献报道的增加及国内外几个大型登记研究的临床数据报告,人们对该病的认识逐渐提高,但由于疾病本身相对罕见,仍存在认识不足、诊治延迟的情况,其中治疗主要包括三方面:控制急性期出血、清除抑制物、治疗原发疾病或去除诱因,清除抑制物的免疫抑制治疗(IST)被认为是治疗的基石。近年有研究显示 IST 相关死亡率甚至超过直接由出血导致的死亡率, AHA 的 IST 仍极具挑战性,需要不断总结经验并探索优化的治疗方案。该文将主要从 AHA 基本临床特征、抑制物特点、目前主要的 IST 方案及最新的治疗方案进行综述。

[关键词] 获得性血友病 A; 免疫抑制疗法; 凝血因子Ⅷ; 出血性疾病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.029

中图法分类号:R55

文章编号:1009-5519(2023)10-1757-05

文献标识码:A

Advance in immunosuppressive therapy for acquired hemophilia A

FU Yuhang, CHEN Shu[△]

(Department of Hematological Internal Medicine, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Acquired hemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder caused by the circulating autoantibodies directedly against coagulation factor Ⅷ, resulting in decreased activity of coagulation factor Ⅷ. In recent years, awareness of the disease has gradually increased due to the increased reporting of the disease and data reported from several large registry studies in China and abroad, but due to the relative rarity of the disease itself, there is still a lack of awareness and delay in diagnosis and treatment. Its treatment consists of three main aspects: control of bleeding in the acute phase, eradication of inhibitors, and treatment of the primary disease or removal of the causative agent. Immunosuppressive treatment (IST) to eradicate inhibitors is the therapeutic foundation. However, recent studies have shown that IST-related mortality exceeds even that caused directly by bleeding, so the IST of AHA is still very challenging and requires continuous experience and exploration of optimal treatment protocols. In this paper, we will focus on the basic clinical features, characteristics of coagulation factor Ⅷ inhibitors in acquired hemophilia A, the current major immunosuppressive treatment options, and the latest treatment options.

[Key words] Acquired hemophilia A; Immunosuppressive therapy; Coagulation factor Ⅷ; Hemorrhagic disorders; Review

获得性血友病 A(AHA)是由于循环中产生针对凝血因子Ⅷ(FⅧ)的自身抗体导致Ⅷ因子活性下降的罕见性出血性疾病。早在 1940 年 LOZNER 等报道了 1 例老年男性患者出现血友病样出血表现,但与典型血友病不同,其患者血浆可使健康人血浆凝血时间延长从而发现此类患者循环中抗凝物的存在。该病早期报道的死亡率可达 42%^[1],近年来随着对本病认识的提高死亡率明显下降,但有研究显示免疫抑制治疗(IST)相关死亡率甚至超过直接由出血导致的死亡

率, AHA 的 IST 仍极具挑战性,需要不断总结经验并探索优化的治疗方案。故本文将主要从 AHA 基本临床特征、抑制物特点、目前主要的 IST 方案及最新的治疗方案进行综述。

1 基本临床特征

AHA 主要表现为近期急性出血,以既往无出血史和阳性家族史的患者出现自发性出血或者在外伤、有创操作时发生异常出血为特点,以及孤立性活化的部分凝血活酶时间(APTT)延长。其发病率约 1.5/

[△] 通信作者, E-mail: Chenshu2207@126.com。

100 万^[1],国内尚缺乏本病的流行病学资料,其数据主要来自国外,由于对本病的认识不足及部分患者出血轻微等因素导致漏诊、误诊,其实际发病率可能是被低估的。男女各年龄段均可发病,但主要集中在老年人群,另外 20~40 岁育龄期女性由于妊娠也存在一个发病高峰,儿童罕见^[2-4]。国外几个大型研究中患者诊断中位年龄在 70~80 岁,超过 80% 的患者年龄超过 65 岁^[2,4-5],而纳入了 187 例患者的中国获得性血友病登记(CARE)研究及中国数个单中心数据报告中患者的诊断中位年龄均<70 岁,提示国内的 AHA 患者发病年龄可能更小^[6-7]。与 AHA 相关的常见病因有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、药物、妊娠或产后、皮肤疾病、感染等,最近也有关于 2019 年新型冠状病毒感染或其疫苗接种后的 AHA 报道,约 50% 的患者没有明确病因或伴随的相关疾病^[3-5,8-10]。其出血表现具有明显异质性,可从没有出血而仅发现孤立的 APTT 延长到危及生命的出血,且与抑制物滴度没有直线相关性。最常见的是皮下出血(可超过 80%)和肌肉出血,其他出血部位有泌尿生殖系、消化道、腹膜后和颅内出血等,与血友病不同其关节出血少见,这种出血模式的机制尚不清楚^[2,6,11]。对于本病的治疗主要包括 3 个方面:控制急性出血、清除抑制物、消除诱因或治疗原发疾病。其中清除抑制物是治疗的基石,只要存在抗 FⅧ抑制物,复发性出血风险就会持续存在,除了某些具有自发缓解特征的情况,如妊娠、某种确定的药物、儿童,且没有出血表现时,是立即进行清除抑制物治疗还是在观察抑制物变化趋势后再确定是否进行抑制物根除治疗尚无统一定论,其余患者在确诊后应立即采取 IST 以清除 FⅧ抑制物,恢复 FⅧ因子活性(FⅧ:C)^[1,12-13]。

2 AHA 中凝血因子Ⅷ抑制物的特点

AHA 中的抑制物是针对内源性 FⅧ的自身抗体,为多克隆抗体,能够中和 FⅧ的活性和(或)加速其清除,这些自身抗体主要属于 IgG1 和 IgG4 亚类,可识别 FⅧ分子结构域 A2、A3 和 C2 中的表位,干扰其与凝血因子Ⅸ(FⅨ)、磷脂和血管性血友病因子(VWF)的相互作用^[11,14]。通过 Bethesda 法或 Nijmegen 法测量抑制物滴度时呈现出抑制物与 FⅧ:C 呈非线性Ⅱ型灭活动力学,即快速灭活期后存在平台期,不能完全中和且可逆地抑制 FⅧ而有剩余 FⅧ。而在遗传性血友病 A 伴抑制物形成中,通过以上方法测量时抑制物与 FⅧ灭活呈线性Ⅰ型灭活动力学,抑制物可完全中和 FⅧ,即残余 FⅧ活性与抗体浓度呈反比。该抑制物呈现时间温度依赖性,具体表现为在 APTT 纠正实验中将患者血浆与正常血浆以 1:1 等比例混合后在 37℃条件下孵育 2 h,在孵育过程中正常血浆中的 FⅧ:C 会进一步下降。目前对于 AHA

中抑制物作用的病理生理机制并不清楚,相关研究也很少,总的来说由于 FⅧ抑制物的特点及根据已有的研究均提示抑制物的滴度、残余 FⅧ活性、出血的严重程度三者之间两两各无直接相关性。评估抑制物的滴度及残余 FⅧ活性主要用于治疗后的随访而不能用于危险分层,但 FⅧ水平极低(<1%)的患者及抑制剂滴度较高(>20 BU/mL)的患者在抑制物根除治疗的成功和生存率方面,预后可能较差^[15]。

3 清除抑制物治疗

3.1 一线治疗方案 目前,AHA 中国指南^[1]及北美止血与血栓形成学会关于证据和治疗指南更新^[12]中对于一线治疗方案的推荐比较一致,即单独使用糖皮质激素或糖皮质激素联合环磷酰胺/利妥昔单抗,具体给药方式请参照中国指南^[1],本文不做赘述。而国际建议对于一线治疗方案的推荐则有不同^[16],其直接基于 GTH 研究中^[15]的预后因素进行预后分层(良好组为 FⅧ:C≥1%且抑制物滴度≤20 BU/mL;不良组为 FⅧ:C<1%或抑制物滴度>20 BU/mL),推荐预后良好组一线方案给予糖皮质激素单药,不良组一线方案给予糖皮质激素联合环磷酰胺/利妥昔单抗。而前两者仅对预后不良组患者单用糖皮质激素在 3 周内有效的可能性较小做出提示,未基于此预后因素进行治疗方案推荐。

GTH 研究是最大的前瞻性研究^[15],共纳入 102 例患者,所有患者均接受预定义的治疗方案,即糖皮质激素单药起始,3 周后无缓解则加用环磷酰胺,过渡 3 周再无缓解根据情况停用环磷酰胺改为利妥昔单抗。该研究数据显示,诊断时的 FⅧ:C 是对清除抑制物治疗应答最重要的预后因素,FⅧ:C<1%的患者与 FⅧ活性更高的患者相比达到部分缓解(FⅧ:C>50%,无出血且止血治疗暂停至少 24 h)的比例和时间更少、更长(分别为 77.0% vs. 89.0%,43 d vs. 24 d)。FⅧ抑制剂滴度高(>20 BU/mL)的患者对仅使用类固醇根除的反应也较差,根据这些数据国际建议将患者分为预后良好组和不良组。虽然这是前瞻性的研究且采用了统一的治疗标准使数据更具可比性,但 AHA 患者个体之间临床表现及合并基础疾病异质性明显,GTH 使用的序贯治疗策略和国际建议的预后分层是否适用需要在更大规模的研究中进一步确认。最大登记处 EACH2 研究^[16]及中国血友病登记处 CARE 研究^[6]结果均提示,糖皮质激素联合环磷酰胺较单独使用糖皮质激素达到完全缓解的中位时间更短(74 d vs. 108 d,62 d vs. 69 d),缓解率更高(80.0% vs. 58.0%,87.5% vs. 62.2%),持续缓解患者更多(70.0% vs. 48.0%,82.8% vs. 48.6%)。在 CARE 研究中基于利妥昔单抗的方案较单用糖皮质激素也有更高的持续缓解率(86.4% vs.

48.6%),但单用利妥昔单抗效果较差,在 EACH2 中完全缓解率仅有 42.0%,除非有其他免疫抑制剂禁忌不推荐单用^[1,6,16]。

3.2 二线治疗方案 对于一线治疗后 3~5 周抑制剂滴度未下降或基线 FVIII 水平升高的患者,应考虑进行二线治疗。对于二线治疗国内外指南或共识建议一致^[1,12-13]。即单用糖皮质激素者二线加用环磷酰胺或利妥昔单抗,一线使用糖皮质激素联合环磷酰胺者二线使用糖皮质激素联合利妥昔单抗,同理类推。对于是否可三药联用指南尚未提及,对于老年人群三联强化 IST 可能会增加 IST 相关不良事件尤其是感染,但在 EACH2、CARE 研究中均有一线使用糖皮质激素联合细胞毒性药物及利妥昔单抗三联用药的病例(分别为 8 例和 18 例),对于这部分患者相关研究中并未报道有明显增加的 IST 相关不良事件,对于相对年轻、合并症少且体能状况好的患者作为后线治疗可能是合适的。

3.3 三线治疗方案 目前对于一二线治疗方案均无效时,尚无具体的推荐及更多的临床数据支持,国内外指南建议尝试其他免疫抑制剂如霉酚酸酯、硫唑嘌呤、长春新碱、环孢素 A 和他克莫司等,近年也有报道应用硼替佐米成功治疗 AHA 的^[17-18]。有研究发现,硼替佐米用于利妥昔单抗治疗无效的复发 AHA,提示硼替佐米可能对 CD20 阴性浆细胞具有清除作用^[18-19]。对于难治复发的患者,可以重复之前的有效药物,或通过临床试验探索更多药物。作者所在的科室有过 1 例 63 岁老年 AHA 患者应用糖皮质激素联合 CD38 单抗达雷妥尤(100 mg 每周 1 次,连用 4 次)作为一线治疗达到稳定的完全缓解,达缓解时间为 73 d。但目前尚无应用达雷妥尤治疗 AHA 的报道,不过 2 种药物同时应用,并不能评估达雷妥尤在治疗中是否发挥了作用,但在随访过程中没有观察到 IST 相关不良事件。

目前认为大剂量静脉注射免疫球蛋白(IVIG)在 AHA 中疗效不佳,血浆置换或者免疫吸附法可应用于高危 AHA(难以控制的出血、抑制物高滴度、常规免疫治疗无效及需要外科干预等特殊情况)。一项关于免疫吸附法的 meta 分析提示免疫吸附法可使 95% 的患者抑制物滴度下降^[20],可能是高危获得性血友病患者的有益辅助治疗,但是其无法持续清除抑制物。

3.4 妊娠相关 AHA 的 IST 治疗 妊娠期及哺乳期 IST 方案首选糖皮质激素单药治疗,但是妊娠糖尿病和高血压的风险增加,应密切监测,特别是在怀孕的晚期。妊娠期 AHA 患者应用细胞毒性药物如环磷酰胺不安全,但产后非哺乳期可应用,基于在风湿免疫疾病中孕妇的用药经验,硫唑嘌呤在孕期被认为是相对安全的^[21]。也有报道利妥昔单抗用于该类患者

的治疗,但妊娠患者一般情况下应避免,哺乳期可应用,进入母乳的 IgG 是有限的且口服吸收很差^[8]。这部分患者有一定的自发缓解率,意大利共识^[14]建议这类患者如无出血且迅速检测到 FVIII 水平正常化和抑制剂滴度降低的趋势,可不立即行清除抑制物治疗;其他指南及共识仍建议一经诊断就行抑制物清除治疗,但是 IST 达完全缓解的时间比其他类型 AHA 长^[1,12-13]。

4 新的 AHA 治疗方案

IST 相关毒性尤其是感染仍是导致 AHA 患者死亡的重要原因,甚至超过直接由出血导致的死亡,最近几个大的队列报道的出血相关死亡率为 0~7.4%,IST 相关死亡率为 1.2%~15.7%^[2,5-6,15-16,22]。目前最佳的 IST 方案尚无共识,但总的来说其优化方向是提高疗效、降低毒性及缩短缓解时间。

SIMON 等^[23]最新发表了包含 32 例 AHA 患者采用统一的 CyDRi 方案(环磷酰胺 1 g 静脉推注第 1、22 天,地塞米松 40 mg 静脉推注/口服第 1、8、15、22 天,利妥昔单抗 100 mg 静脉推注第 1、8、15、22 天)的回顾性分析。通过地塞米松脉冲式给药降低糖皮质激素相关毒性,同时通过联合用药保持疗效,若在给药第 1 个周期后的第 43 天没有观察到满意的疗效或复发可以重复该方案,其中 1 个患者最多接受 9 个循环。从报道的结果来看,在 779.5 d 的中位随访时间里,90.6% 的患者得到持续完全缓解,完全缓解的中位时间为 77 d,治疗相关的死亡率为 3.1%,IST 相关感染率为 15.6%,相较几个大的队列中应用常规 IST 方案的结果分别是 45.3%~74.2%、39~108 d、1.2%~15.7%、2.6%~36.0%^[2,5-6,15-16,22],其疗效是显著的,而 IST 相关的不良反应是相对低的,且有 10 例患者包括复发经历了 2 次及以上循环的治疗,提示在第一次治疗反应不佳及复发的患者重复该方案仍可获得缓解。总的来说该方案呈现了好的疗效及低毒性的结果,虽然对于 AHA 来说 32 例病例已经是一个不小的样本,但仍需更多的数据来支持其结果,毋庸置疑该方案为 AHA 的治疗提供了全新的思路及临床数据。

DOBBELSTEIN 等^[24]根据 GTH 研究中的预后因素将 25 例患者分为预后良好组与不良组(如前所述)采用不同的治疗策略,在第 1、2、5 和 6 周口服地塞米松 40 mg,每周连续 4 d(所有患者);静脉使用利妥昔单抗 375 mg/m² 每周 1 次,第 1~4 周(预后不良组)或 3~6 周(预后良好组);和静脉注射环磷酰胺 750 mg/m² 每周 1 次,在第 5 周和第 7 周(预后不良组)或第 8 周和第 10 周(预后良好组),该方案同样是通过脉冲式应用糖皮质激素减少激素暴露时间,同时通过阶梯式联合其他药物来保证疗效,在中位随访时

间为 269 d 里,68% 的患者获得了完全缓解,达完全缓解中位时间 112 d,IST 相关死亡 8%,而 IST 相关的感染事件达 64%,显然从这种方案没有观察到更好的疗效反而达缓解时间更长、感染风险显著升高,相较于 SIMON 等^[23]的方案,这种阶梯式方案可能会延长 IST 时间再加上不降低强度的联合治疗可能会使感染风险升高,而脉冲式给予糖皮质激素联合初始的降低强度的 IST 可能会带来高疗效、低毒性的获益。

作者所在单位采用了一种降低强度的初始多药联合 IST 方案,以期缩短完全缓解时间,而降低抑制物持续存在所带来的出血风险,即在常规糖皮质激素联合环磷酰胺的基础上加用小剂量利妥昔单抗(100 mg 每周 1 次,共 4 次),这种减少剂量的利妥昔单抗在自身免疫性溶血性贫血的低危患者中已被使用,但疗效没有损失^[25]。同时加用硼替佐米(1 mg 共用 1 次,IST 开始的 1 周内),硼替佐米已被报道成功治疗 AHA^[17-18],可能对 CD20 阴性浆细胞具有清除作用,关于该药治疗 AHA 报道很少,仍是一种探索性应用。共治疗了 6 例相对年轻的患者(35~66 岁,中位年龄 51 岁;FⅧ活性 1%~5%;抑制物滴度 7.2~384.0 BU/mL),与中国 CARE 研究中的中位年龄相近。所有患者均达到了第 1 次完全缓解(抑制物滴度<0.6 BU/mL、FⅧ:C≥50%,免疫抑制剂停用)。达完全缓解时间 19~66 d,中位时间 41 d,而 CARE 研究^[6]中糖皮质激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗达部分缓解的中位时间均为 42 d,提示该方案有缩短缓解时间的潜能。只有 1 例合并慢性阻塞性肺疾病的患者在治疗过程中发生肺部感染,其余患者均未观察到感染事件。在相对年轻且合并症少的患者中应用这种初始强化的方案或许是可行的。尽管只有 6 例患者,临床证据不足以证明这种方案是否真的具有高缓解率、缩短缓解时间并且不增加感染风险,但在探索 AHA 优化治疗方案阶段这些新的尝试,作者认为有必要被提及。

上述的 3 种治疗方案,在治疗初始即使用降低剂量(主要是降低利妥昔单抗剂量:100 mg 每次 1 周,共 4 周)的强化多药联合方案能提高完全缓解率,而通过脉冲式给予糖皮质激素和环磷酰胺的方式不增加这种多药联合方式的 IST 相关毒性。初始联合小剂量硼替佐米的四联方案在相对年轻且无基础疾病的患者中似乎是可行的,但硼替佐米作为在 AHA 治疗中较新颖的药物仍在探索阶段。

AHA 是自身免疫紊乱导致的罕见出血性疾病,其临床表现具有异质性,发病的病理生理机制尚不明确,也无特征性指标可预测严重程度,其治疗仍极具挑战性,虽然近年来随着对本病的认识不断提高,国内外指南共识不断更新,但 AHA 的 IST 总体来说是

比较笼统的,对于复发、难治的后线用药方案也缺乏足够的临床证据来指导药物的选择。IST 相关不良反应是不可避免的,尤其是 AHA 这种主要发生在老年群体的疾病,未来主要的方向在于降低毒性、保证疗效及缩短缓解时间。关于 AHA 的 IST 目前较新的药物有硼替佐米,但确切疗效还需进一步验证,主要在于用药方案的调整,未来需不断探索新的优化治疗方案,为临床治疗积累更多经验。

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志,2021,42(10):793-799.

[2] COLLINS P W, HIRSCH S, BAGLIN T P, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation[J]. Blood, 2007, 109(5): 1870-1877.

[3] GODAERT L, BARTHOLET S, COLAS S, et al. Acquired hemophilia a in aged people: a systematic review of case reports and case series[J]. Semin Hematol, 2018, 55(4): 197-201.

[4] KNOEBL P, MARCO P, BAUDO F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4): 622-631

[5] MINGOT-CASTELLANO M E, PARDOS-GEA J, HAYA S, et al. Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry[J]. Blood Adv, 2021, 5(19): 3821-3829

[6] SUN B, XUE F, FENG Y, et al. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China[J]. Br J Haematol, 2019, 187(5): 653-665.

[7] YE N, LIU Z, XU G, et al. Inhibitor eradication and bleeding management of acquired hemophilia A: a single center experience in China[J]. Hematology, 2019, 24(1): 631-636.

[8] DEWARRAT N, GAVILLET M, ANGELILO-SCHERRER A, et al. Acquired haemophilia A in the postpartum and risk of relapse in subsequent pregnancies: a systematic literature review[J]. Haemophilia, 2021, 27(2): 199-210.

[9] FRANCHINI M, GLINGANI C, DE DONNO

- G, et al. The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(8):E197-E198
- [10] RADWI M, FARSI S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(6):1515-1518.
- [11] COPPOLA A, FAVALORO E J, TUFANO A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(5):433-446.
- [12] KRUSE-JARRES R, KEMPTON C L, BAUDO F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(7):695-705.
- [13] TIEDE A, COLLINS P, KNOEBL P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A[J]. *Haematol*, 2020, 105(7):1791-1801.
- [14] COPPOLA A, FRANCHINI M, TRIPODI A, et al. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding[J]. *Blood Transfus*, 2022, 20(3):245-262.
- [15] TIEDE A, KLAMROTH R, SCHARF R E, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study[J]. *Blood*, 2015, 125(7):1091-1097.
- [16] COLLINS P, BAUDO F, KNOEBL P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)[J]. *Blood*, 2012, 120(1):47-55.
- [17] RATNASINGAM S, WALKER P A, TRAN H, et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases[J]. *Blood Adv*, 2016, 1(1):31-35.
- [18] MCFADYEN J D, TRAN H, KAPLAN Z S. Factor VIII inhibitor eradication with bortezomib in acquired haemophilia A[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(6):986-987.
- [19] 王书杰. 我如何诊断和治疗获得性血友病 A[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(3):193-198.
- [20] PEREIRA M E, BOCKSRUCKER C, KREMER HOVINGA J A, et al. Immunoadsorption for the treatment of acquired hemophilia: new observational data, systematic review, and meta-analysis[J]. *Transfus Med Rev*, 2021, 35(2):125-134.
- [21] SAMMARITANO L R, BERMAS B L, CHAKRAVARTY E E, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(4):529-556.
- [22] HOLSTEIN K, LIU X, SMITH A, et al. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study[J]. *Blood*, 2020, 136(3):279-287.
- [23] SIMON B, CEGLÉDI A, DOLGOS J, et al. Combined immunosuppression for acquired hemophilia A: CyDRi is a highly effective low-toxicity regimen[J]. *Blood*, 2022, 140(18):1983-1992.
- [24] DOBBELSTEIN C, MOSCHOVAKIS G L, TIEDE A. Reduced-intensity, risk factor-stratified immunosuppression for acquired hemophilia A: single-center observational study[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(9):2105-2112.
- [25] FATTIZZO B, ZANINONI A, PETTINE L, et al. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after[J]. *Blood*, 2019, 133(9):996-998.

(收稿日期:2022-11-16 修回日期:2023-02-18)