

· 特约综述 ·

非典型溶血性尿毒症治疗的研究进展

戴艺萍¹ 阮一平² 洪富源^{2,*}

1. 福建医科大学省立临床医学院肾内科 (福建 福州 350001)

2. 福建省立医院肾内科 (福建 福州 350001)

【摘要】非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)是一种由补体失调引起的血栓性微血管病(TMA),其表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少和终末器官损害(主要是肾脏)三联征。它发生于各个年龄段,以儿童期发病为主,其次为妊娠引起发病。其预后不良,死亡率高,属于罕见病中的疑难问题。长期以来,aHUS的诊断与治疗困扰着人们,这也促进了医学人士对此病的研究,而近年来C5补体抑制剂的诞生,为aHUS的治疗提供了更多可能性,已经逐渐成为一线推荐治疗,但由于其成本高,多数患者仍以选择血浆置换为主。2019年新批准用于治疗aHUS的长效C5补体抑制剂雷夫利珠单抗(ravulizumab)也被证实比短效C5补体抑制剂依库珠单抗(eculizumab)更方便、总治疗费用更少,且没有脑膜炎球菌感染等重大不良反应。也有研究表明对于难治性aHUS,血浆置换后,在激素使用基础上,利妥昔单抗(rituximab)联合他克莫司(tacrolimus),可能是一种可行的疗法。因此,本文主要针对治疗aHUS的补体调节疗法、免疫抑制疗法的研究进展进行概述。

【关键词】溶血性尿毒症综合征; 依库珠单抗; 雷夫利珠单抗; 利妥昔单抗; 疗法

【中图分类号】 R692.5

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.07.001

Research Progress in the Cure of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

DAI Yi-ping¹, RUAN Yi-ping², HONG Fu-yuan^{2,*}

1. Department of Nephrology, Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

2. Department of Nephrology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Abstract: Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a thrombotic microangiopathy (TMA) caused by complement imbalance. It is characterized by a triad of microvascular hemolytic anemia, thrombocytopenia and end organs (mainly kidney) damage. It occurs at all ages, mainly in childhood, secondly in pregnancy. With a poor prognosis and high mortality, it is a difficult problem in rare diseases. For a long time, the diagnosis and treatment of aHUS have plagued human, but also promoted the research on this disease. In recent years, the birth of C5 complement inhibitor has provided more possibilities for the aHUS patients, and gradually become the first-line recommended treatment. However, due to its high cost, most patients still choose plasma exchange. Ravulizumab, a long-acting C5 complement inhibitor newly approved for the treatment of aHUS in 2019, with more convenient, less cost, no risk of *Neisseria meningitidis* infection and other major adverse reactions, has also been proved to be better than eculizumab, a short-acting C5 complement inhibitor. Some studies have also expounded that rituximab combined tacrolimus may be a feasible treatment for refractory aHUS on the basis of using hormone after plasma exchange. Therefore, this paper mainly reviews the research progress of complement regulation therapy and immunosuppressive therapy for aHUS.

Keywords: HUS; Eculizumab; Ravulizumab; Rituximab; Treatment

1 流行病学特征

aHUS是一种由补体失调引起的血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA),以微血管病性溶血性贫血、血小板减少和终末器官(主要是肾脏)损害为主要特点;大多在婴儿期发病,儿童的年发病率为3.3/10万,在溶血性尿毒症综合征儿童中,典型HUS的比例为85%~90%,aHUS为5%~10%^[1]。而成人的年发病率约2/10万,25~40岁是高发年龄,主要诱因是妊娠^[2]。约25000例妊娠中有1例发生这种疾病^[3],诊断最常发生在产后(94%)、剖宫产后(70%)和未产妇(58%)^[4]。aHUS预后不良,>50%的患者发展为终末期肾病,急性期死亡率高达25%^[5]。

2 发病机制

补体系统旁路激活途径中的基因突变引起补体过度激活与aHUS的发生密切相关。在旁路途径中^[6],C3通过一系列补

体和调节因子反应,最终膜攻击复合物(C5b-9)诞生,后者通过形成膜孔来直接裂解病原体或靶细胞。在aHUS患者中,补体调节因子变异引起补体激活不受控制。过量的补体沉积于血管内皮,损伤血管内皮,形成微血栓,肾血管即被破坏。肾脏缺血以及C5b-9攻击肾小球,导致了肾功能障碍^[7]。血小板聚集,形成血栓,血液中血小板减少;血栓和小血管肿胀狭窄扩大了血流剪切力,是红细胞破坏的主要因素;另外,过敏反应毒素、C3a和C5a对吞噬细胞有强烈的趋化效应,吞噬细胞释放组胺,导致小血管渗透性增加,造成了肾外器官的水肿^[8]。

Lemaire等^[9]通过基因测序,发现aHUS的其他机制——甘油二酯酰激酶ε(DGKE)基因发生隐性突变。在上述机制中,都有DAG-PKC信号通路被激活,进而导致血小板被激活、微血管血栓形成、足细胞损伤以及蛋白尿。

目前发现与aHUS相关的基因变异或获得性抗体效应主要

【第一作者】戴艺萍,女,硕士研究生,主要研究方向:肾脏疾病。E-mail: daiyiping1128@163.com

【通讯作者】洪富源,男,主任医师,主要研究方向:肾脏疾病。E-mail: hongdoc@163.com

包括^[7,10]如下方面。(1)补体调节因子方面:CFH与宿主细胞表面的C3b或糖胺聚糖的结合受损,CFH对C3转化酶的抑制减弱;抗CFH抗体抑制CFH的补体调节功能;CFHR1和CFHR5蛋白可能与CFH竞争与细菌配体和C3b;CFI分泌受损或活性减弱;MCP表达减少。(2)补体激活因子方面:机体耐受CFI介导的C3b失活,或形成高活性的C3转化酶;CFB导致超活性的C3转化酶的形成。(3)凝血相关因子方面:THBD活性降低及TAFI激活减少;DGKE引起血栓形成前因子和血小板活化的上调;PLG引起纤维蛋白溶解活性降低;其他:INF2等。其中以CFH基因变异和抗CFH抗体为主,它们最终促进了血栓形成,导致了aHUS一系列变化。

3 临床诊断

3.1 临床表现 aHUS患者一般表现为疲乏、面色苍白、气促、尿量减少和水肿,大多数有典型三联征。血小板减少通常是轻微的,较少见有皮肤黏膜出血点,15%~20%的患者没有血小板减少^[11]。除了贫血表现,还有血尿或酱油色尿、黄疸、肝大等溶血性贫血的特征性表现。尿量减少、蛋白尿、氮质血症就说明肾功能破坏,少数伴有高血压。肾外表现主要包括神经系统症状和消化道受累、四肢末梢坏疽、溃疡、坏死性皮肤病变、心肌缺血或梗死表现。出现肾外表现的患者比例在成人中为8%~25%,在儿童中为16%~29%^[11]。

3.2 鉴别诊断 (1)典型溶血尿毒综合征:又称产志贺毒素大肠杆菌溶血尿毒综合征(STEC-HUS),多见于儿童。严重的腹泻或血便是主要鉴别点,粪便培养能分离出产志贺毒素大肠埃希菌,或者抗内毒素抗体IgM检测阳性;STEC-HUS通常在腹泻发病后的1周(5~13d)内发生,此时腹泻多已经好转^[12]。大多数儿童从发作到恢复,只要解决急性肾损伤,很少有后遗症发生。

(2)血栓性血小板减少性紫癜(TTP):除微血栓形成、血小板减少之外,还有典型的紫癜性皮疹,多见于15~50岁女性;TTP主要是由于ADAMTS-13的丢失引起的,后者是一种可以切割血管性血友病因子的金属蛋白酶,因此,先天性TTP的患者ADAMTS13的活性降低,且常低于正常值的10%;该酶活性降低也可见于部分获得性TTP患者,且血清抗ADAMTS13抗体阳性^[12]。此外,多数TTP患者的sCr<2.26mg/dL、PLT<30×10⁹个/L;而aHUS患者通常sCr>2.26mg/dL、PLT>30×10⁹个/L^[9]。

(3)继发性HUS:没有致病或可能致病的遗传变异,由自身免疫性疾病、干细胞或器官移植、恶性高血压、血管炎、恶性肿瘤、不明原因肾小球疾病、肾皮质坏死、或使用钙调磷酸酶抑制剂、可卡因、丝裂霉素、干扰素、吉西他滨、奎宁等条件触发表型HUS发生,在停药或是消除触发条件可见HUS的好转^[13]。

3.3 实验室指标 (1)溶血性贫血:外周血Hb<100g/L、网织红细胞升高、间接胆红素升高、LDH>460U/L,Coombs'试验阴性;(2)血小板减少:PLT<150×10⁹个/L;(3)急性肾功能衰竭:血清Cr升高大于正常水平的1.5倍、胱抑素C升高^[2,13]。

目前还没有特异性的生物标志物来证实aHUS的临床诊



戴艺萍,女,汉族,1997年出生,现就读于福建医科大学,福建省立医院肾内科硕士研究生,主要研究肾脏病方向。本科期间取得优异成绩,多次获得国家励志奖学金,2021年考入福建医科大学省立临床医学院肾脏病方向。



洪富源,男,福建省医学会肾脏病分会主任委员,中华医学会肾脏病学分会全国青年委员、中国非公立医疗机构协会肾脏病透析专业委员会青年委员会副主任委员、中国医师协会整合肾脏病学分会委员、华东区肾脏病协作委员会常委、福建省医师协会肾脏病分会副主任委员、福建省医学会肾脏病分会腹膜透析专业学组组长、中华肾脏病杂志、临床肾脏病杂志编委。目前领导的科室各项临床指标位居福建省前列,成为福建省规模最大、透析质量最好的腹膜透析中心之一。2017科室被评为福建省临床重点学科。

断。肾脏活检病理不具特异性,不推荐通过病理确定诊断。当临床考虑aHUS时,建议采用多种特异性蛋白检测方法如下:定量补体成分及其调节因子(CFH、C3、CFI、MCP、C4和CFB)、补体活性标记物(CH50和AH50)、筛选抗CFH自身抗体。然而,即使这些因素在正常范围内,也不排除aHUS的诊断。对已知引起aHUS的基因(CFH、CFI、MCP、C3、CFB、THBD、DGKE和CFHR)进行基因筛查,对于确定aHUS的临床诊断、确定治疗策略以及评估预后和预后具有重要意义^[7]。首发aHUS患者还应行志贺毒素大肠杆菌检查及ADAMTS13活性以排除TTP和STEC-HUS^[14]。

4 治疗方法

目前针对aHUS的策略主要包括:血浆疗法、器官移植、补体调节疗法、糖皮质激素和免疫抑制剂疗法以及综合对症治疗。

4.1 血浆疗法 血浆疗法包括血浆置换、连续性肾脏替代治疗、血浆输注等,将血液里的自身抗体和过量的补体成分清除,补充消耗的补体成分,从而削弱它们对机体的各种反应及损害。血浆疗法一般在确诊后24h内开始,通常包括每天交换(1.5倍血浆容量,60mL/kg)至少5d,当PLT>100×10⁹个/L,裂细胞<2%持续2d时,改成隔天,最后每周2次^[15]。在补体阻断治疗之前,血浆输注或血浆置换和支持性治疗是aHUS的标准治疗方法。然而,血浆疗法不能治疗aHUS潜在的病理,复发率高,预后欠佳,必须尽早采用抑制抗体生成的免疫抑制疗法^[16]。

4.2 器官移植 由于疾病复发、移植物丢失和危及生命的并发症的高风险,长期以来aHUS患者被认为不符合肾移植条件。Ardissino等^[17]发现未接受预防的aHUS肾移植患者和接受血浆

置换预防的患者每10年累积观察的复发率分别为0.81、3.1，而接受依库珠单抗预防的患者的复发率为0；对既往有接受肾移植的aHUS病史的患者预防性使用依库珠单抗，可改善肾移植预后，肾移植从此有了保障。因此，对于进入终末期肾病的患者，可考虑肾移植。由于多种补体调节因子在肝脏合成，对于存在CFH或CFI突变的终末期肾病患者，联合肝移植不失为一种更完善的策略^[18]。

4.3 补体调节疗法

4.3.1 依库珠单抗 依库珠单抗，一种重组人源型抗C5单克隆抗体，属于短效C5抑制剂，从抑制C5裂解形成C5a和C5b入手，使之无法形成C5b-9，从而防止补体系统过度激活^[18]。只要是补体异常介导的血栓性微血管病，它都能强力攻克，可改善aHUS患者的预后。2011年，它正式被用于治疗aHUS，目前是C3、CFB、CFI或CFH突变患者的首选治疗措施^[19]。Gupta等^[4]研究发现，相较于未接受依库珠单抗治疗的女性，首次妊娠相关aHUS患者接受依库珠单抗治疗的明显预后更佳。Legendre等^[20]前瞻性试验依库珠单抗治疗aHUS的100例患者中发生了2例脑膜炎球菌感染，依库珠单抗治疗aHUS的主要风险从中暴露，因此，对接受依库珠单抗治疗的患者必须进行特异性脑膜炎球菌预防。

Legendre等^[20]的前瞻性临床试验表明，对有肾移植史的患者进行依库珠单抗治疗可降低aHUS复发导致移植丢失的风险，并使移植肾功能及PLT持续改善。但改善程度较低，这可能在某种程度上是由于与移植相关的因素(如缺血和再灌注损伤、移植功能延迟、免疫抑制剂的潜在肾毒性)。同时也表明，肾移植患者依库珠单抗治疗需要更长时间。

依库珠单抗治疗，大多数指南建议行终身治疗，但Wijnsma等^[5]回顾性研究了2012年至2016年20名接受了依库珠单抗治疗的aHUS患者。依库珠单抗在所有患者中逐渐减量并在17名患者中停用。其中5名aHUS患者复发，重启治疗后未发现蛋白尿或进行性肾功能不全等后遗症。总共13名没有aHUS复发的患者停用了依库珠单抗，其中5名在超过1年的时间内无后遗症。Palma等^[21]关于巴西34名aHUS病人在使用依库珠单抗治疗的研究，发现不论何种基因变异，停用依库珠单抗后，约30%复发。Fakhouri等^[22]在一项前瞻性多中心研究中提供了证据，证明大多数aHUS患者一旦完全缓解，停用依库珠单抗是安全的；总的来说，停用依库珠单抗后的复发风险<25%，但在至少1个补体基因存在罕见变异的患者中，复发风险高达50%。基于补体遗传学的aHUS患者停用依库珠单抗的策略是合理和安全的，这样改善了大多数aHUS患者的生活质量和治疗成本。

4.3.2 雷夫利珠单抗 雷夫利珠单抗是首个被批准用于治疗aHUS的长效C5抑制剂，它是由依库珠单抗改动，半衰期较依库珠单抗长，可根据体重将维持剂量从每2~3周延长至每4~8周^[23]。在第一次给药后立即达到稳定的治疗血清浓度，并持续整个治疗期间，平均半衰期约50d。在两项大型的3期研究中，在整个26周的初级治疗期间，雷夫利珠单抗q8w实

现了即时、完全和持续的C5补体抑制^[24]。而Kulasekararaj等^[25]关于对比雷夫利珠单抗与依库珠单抗在治疗PNH的研究，发现头痛在两者中均较常见(雷夫利珠单抗26.8%；依库珠单抗17.3%)，没有发生脑膜炎球菌感染或因不良事件而停药。Barbour等^[26]的研究表明雷夫利珠单抗可迅速改善血液学和肾脏参数，对患有aHUS的婴幼儿，使用补体抑制剂没有特殊的安全性问题。Gäckler等^[3]关于雷夫利珠单抗治疗由妊娠引起的aHUS的前瞻性研究，根据患者的体重40~60kg、60~100kg、≥100kg，病人第1d的雷夫利珠单抗的静脉负荷剂量依次为2400mg、2700mg、3000mg。在第15d以及之后每8周的维持剂量依次为3000mg、3300mg、3600mg，总共183d的研究表明雷夫利珠单抗治疗可立即完全抑制C5，使aHUS患者临床症状和实验室指标改善。

此外，在英国、美国、意大利、德国，雷夫利珠单抗的总治疗持续时间少于依库珠单抗的1/3。因为能在家进行雷夫利珠单抗的输注，与依库珠单抗相比，雷夫利珠单抗对四个国家生产力损失的影响降低了约70%^[27]，它不仅显著缩短了总治疗时间，还降低了治疗成本^[28]，未来可能替代依库珠单抗，成为一线治疗用药。

4.4 免疫抑制疗法 利妥昔单抗是一种人鼠嵌合的CD20单克隆抗体，通过结合B细胞，促其溶解，从而减少自身抗体的产生；此外，在足细胞中，利妥昔单抗可通过保护足细胞酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶(SMPDL-3b)，避免肌动蛋白细胞骨架重塑，从而减少蛋白质从肾小球漏出^[29]。Fox等^[30]发现，一开始就使用利妥昔单抗的aHUS患者，复发概率降低，因此可用于难治性aHUS。蒲金赞等^[31]报道的一例抗CFH抗体相关性aHUS在血浆置换联合激素冲击治疗后，先后采用霉酚酸酯序贯治疗3个月、“泼尼松、他克莫司、霉酚酸酯”多靶点方案维持治疗3个月后，尿蛋白仍无明显下降，最终再行血浆置换5次后，采用“泼尼松、他克莫司、利妥昔单抗”方案维持治疗，1个月后即未再检出尿蛋白；在2年定期监测中，无补体活化，未再发生溶血，肾功能稳定，尿蛋白持续转阴。在将霉酚酸酯改成利妥昔单抗后，疗效显著，这说明了利妥昔单抗对于难治性抗CFH抗体相关性aHUS，有较好的疗效，但由于其仅是个例报道，其长期预后和安全性、作用机制仍需进一步研究。

5 结论

aHUS作为一种罕见疾病，目前国内外对此病的机制与治疗方面的文章虽不少见，但是可发现多数为病例报道，较少有多中心对照试验。在治疗方面，近年发展了新药物，如雷夫利珠单抗，其用法、疗程、如何发挥最大疗效仍需临床实践后不断完善。也有老药新用，例如利妥昔单抗，联合激素、他克莫司可能是针对难治性aHUS的好方法，对于其作用机制、用法、疗程、疗效，仍需大量临床实践才能得出更完整的答案。而能否通过基因敲除、基因修复等手段来一次性治疗aHUS，需要未来更多的人共同研究。

参考文献

- [1] Yan K, Desai K, Gullapalli L, et al. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic literature review[J]. Clin Epidemiol, 2020, 12: 295-305.
- [2] 刘思英, 常立文, 蔡保欢, 等. 新生儿家族性非典型溶血性尿毒综合征1例基因分析并文献复习[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(4): 497-503.
- [3] Gäckler A, Schönermarck U, Dobronravov V, et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: A subgroup analysis[J]. BMC Nephrology, 2021, 22(1): 5.
- [4] Gupta M, Govindappagari S, Burwick R M. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(1): 46-58.
- [5] Wijnsma K L, Duineveld C, Volokhina E B, et al. Safety and effectiveness of restrictive eculizumab treatment in atypical haemolytic uremic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(4): 635-645.
- [6] 藤村吉博. aHUSの診断と治療の最新情報[J]. 日本輸血細胞治療学会誌, 2021, 67(1): 86-87.
- [7] Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, et al. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 26(2): 99-110.
- [8] 刘小荣. 溶血性尿毒综合征的诊治进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2016, 5(2): 61-64.
- [9] Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome[J]. Nat Genet, 2013, 45(5): 531-536.
- [10] 汪洪菊, 韩飞. 甘油二酯酰基转移酶ε相关的非典型溶血性尿毒综合征发病机制研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(19): 2185-2188, 2193.
- [11] Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome[J]. Lancet, 2017, 390(10095): 681-696.
- [12] Viteri B, Saland J M. Hemolytic uremic syndrome[J]. Pediatr Rev, 2020, 41(4): 213-215.
- [13] Åkesson A, Martin M, Blom A M, et al. Clinical characterization and identification of rare genetic variants in atypical hemolytic uremic syndrome: A Swedish retrospective observational study[J]. Ther Apher Dial, 2021, 25(6): 988-1000.
- [14] 侯金花, 梁丹丹, 丁吟, 等. 肾组织慢性化病变分级及非典型溶血性尿毒综合征和C3肾病的最新专家共识[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017(4): 360-365.
- [15] Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(1): 4-21.
- [16] Syed Y Y. Ravulizumab: A review in atypical haemolytic uraemic syndrome[J]. Drugs, 2021, 81(5): 587-594.
- [17] Ardissino G, Cresseri D, Tel F, et al. Kidney transplant in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in the anti-C5 era: Single-center experience with tailored Eculizumab[J]. Nephrol, 2021, 34(6): 2027-2036.
- [18] 彭娜, 佟芳. 非典型溶血性尿毒综合征的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(6): 381-383.
- [19] Sheerin N S, Kavanagh D, Goodship T H, et al. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome—the first year's experience[J]. QJM, 2016, 109(1): 27-33.
- [20] Legendre C M, Campistol J M, Feldkamp T, et al. Outcomes of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome with native and transplanted kidneys treated with eculizumab: A pooled post hoc analysis[J]. Transpl Int, 2017, 30(12): 1275-1283.
- [21] Palma L M P, Eick R G, Dantas G C, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in Brazil: Clinical presentation, genetic findings and outcomes of a case series in adults and children treated with eculizumab[J]. Clin Kidney, 2020, 14(4): 1126-1135.
- [22] Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: A prospective multicenter study[J]. Blood, 2021, 137(18): 2438-2449.
- [23] Tanaka K, Adams B, Aris A M, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(4): 889-898.
- [24] de Latour R P, 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] Kulasekararaj A G, Hill A, Rottinghaus S T, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: The 302 study[J]. Blood, 2019, 133(6): 540-549.
- [26] Barbour T, Scully M, Ariceta G, et al. Long-term efficacy and safety of the long-acting complement C5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in adults[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(6): 1603-1613.
- [27] Levy A, Chen P, Tomazos I. PRO33 ravulizumab reduces productivity losses versus eculizumab for treating atypical hemolytic uremic syndrome: A "cost consequence" analysis in 4 countries[J]. Value Health, 2020, 23(S2): S695.
- [28] Wang Y, Johnston K, EPopoff E, et al. A US cost-minimization model comparing ravulizumab versus eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. J Med Econ, 2020, 23(12): 1503-1515.
- [29] 刘梓, 胡志娟. 利妥昔单抗在肾脏病中的应用[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(1): 78-82.
- [30] Fox L C, Cohn S J, Kausman J Y, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(6): 507-517.
- [31] 蒲金赞, 陈雅娟, 何永华, 等. 血浆置换联合利妥昔单抗和他克莫司成功治疗一例H因子抗体相关性非典型溶血性尿毒综合征[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(10): 874-877.

(收稿日期: 2021-12-02)