· 综述 ·

治疗性血浆置换在血液疾病中的临床应用

谈芳 肖燕妮 冉茜

(陆军军医大学第二附属医院 输血科,重庆 400037)

摘要:治疗性血浆置换是通过物理方式快速清除血液中的有害成分,同时补充血浆及/或白蛋白等外源性置换液,达到缓解症状、改善器官受损状态的方法。参与肾脏、血液、消化、免疫等多个系统疾病的治疗,在临床中应用广泛。本综述根据最新研究证据,总结血浆置换在血液疾病中的应用,重点阐述其在自身免疫性溶血性贫血、血栓性微血管病、高丙种球蛋白血症中的高黏血症、冷球蛋白血症等血液疾病中的临床治疗现状,分析其疗效特征、安全性管理及治疗方案的优化策略。同时探讨了血浆置换在血液疾病治疗中的局限性与未来发展方向,旨在为临床实践与学术研究提供参考。

关键词:治疗性血浆置换;血液疾病;临床应用

中图分类号:R457.1 **文献标识码**:A **文章编号**:1004-549X(2026)7-0977-08

DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2026.07.024

Clinical application of therapeutic plasma exchange in hematological diseases

TAN Fang, *XIAO Yanni*, *RAN Qian*.

Department of Transfusion Medicine, *The Second Affiliated Hospital*, *Army Medical University*, *Chongqing* 400037, *China*.

Corresponding author: *RAN Qian*, *Email*: *louise-r-q*@163.*com*

Abstract: **Objective** Therapeutic plasma exchange (TPE) rapidly removes harmful substances from the blood by physical means, while replacing with exogenous fluids such as fresh frozen plasma and/or albumin, thus alleviating clinical symptoms and mitigating organ injury. It is widely used in the treatment of renal, hematological, digestive, and immune-mediated diseases. This review summarizes the application of plasma exchange in hematological diseases based on the latest research evidence, focusing on its current clinical status in autoimmune hemolytic anemia, thrombotic microangiopathy, hyperviscosity syndrome secondary to hypergammaglobulinemia, and cryoglobulinemia. Based on recent evidence, we analyze its efficacy, safety management, and optimized therapeutic strategies. We also discuss the limitations and future directions of TPE in hematological diseases, aiming to provide a reference for clinical practice and research.

Key words: therapeutic plasma exchange; hematological diseases; clinical application

血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)旨在清除患者体内致病物质(如自身抗体或毒性物质)并可补充血浆中所需成分,同时也可能涉及部分免疫调节机制[1]。自 20 世纪 70 年代临床应用以来,TPE 技术不断迭代,从传统离心式分离发展到膜式分离,并且衍生出双重血浆置换(double filtration plasmapheresis, DFPP)。TPE 在血液疾病中的适应证不断拓展,疗效与安全性也得到大量临床研究证实。部分血液系统疾病(如冷球蛋白血症、单克隆免疫球蛋白病、自身免疫性溶血性贫血、血栓性血小板减少性紫癜等)可出现单克隆/多克隆异常蛋白沉积、病理性自身抗体或获得性凝血功能紊乱等症状。传统治疗方式往往难以快速控制该类疾病的急性进展,TPE 作为一种成熟的体外血液净化技术,因其可通过物理分离方式快速清除血浆中的致病因子(如自身抗体、免疫复合物、异常球蛋白、毒素等)从而在临床上实现快速控制疾病进展的疗效。近年来,随着精准医疗理念的推进,TPE 与靶向治疗、免疫抑制剂的联合应用成为研究热点,但对于许多血液疾病的 TPE 治疗方案而言,最佳适应证、治疗频率、持续时间、置换液类型以及停止 TPE 治疗的标准尚需进一步明确。我们通过查阅最新指南及研究报道,总结 TPE 在血液疾病中的应用,以期对后续临床治疗提供参考。

美国单采协会(American Society for Apheresis, ASFA)于 2023 年更新了其治疗性单采指南[2],日本协会则于 2021 年更新[3]。ASFA 分类体系将治疗性单采术依据其在疾病治疗中的临床地位与角色分为四类:Ⅰ类为公认的一线或标准核心治疗;Ⅱ类为二线、辅助或支持治疗;Ⅲ类为疗效证据不足、存在争议,仅可个体化应用;Ⅳ类为证据提示无效或有害,不推荐常规使用。而其推荐等级与证据质量体

基金项目:髓型急性放射综合征教育部医药基础研究创新中心开放项目-重点项目(ARSBIC-A-202401);陆军军医大学第二附属医院学科优才一类项目(2023XKRC008)

第一作者简介:谈芳(1990-),女,检验技师,Email:niun0129@163.com;**通信作者**:冉茜,Email:louise-r-q@163.com

系采用改良 GRADE 分级,由推荐强度(1 级强推荐、2 级弱推荐)和证据质量(A 级高质量、B 级中等质量、C 级低质量)两部分组成,组合为 1A、1B、1C、2A、2B、2C 六个等级,用于判断临床建议的可靠性与确定性。二者定义相互独立,分类体现治疗价值定位,等级反映证据支持力度,同时又存在逻辑关联,共同构成完整的循证医学推荐体系。我们针对 ASFA 指南中 TPE 治疗血液疾病的明确使用评级及其支持证据质量进行了归纳,详见表 1。

表 1　TPE 在血液疾病中的类别和分级建议

Table 1　Category and grade recommendations for TPE in hematologic diseases

疾病	指征	类别	等级
自身免疫性溶血性贫血,重度	严重的冷凝集素病	Ⅱ	2C
	严重的温抗体型自身免疫性溶血性贫血	Ⅲ	2C
凝血因子缺乏或有抑制物		Ⅲ	2C
冷球蛋白血症		Ⅱ	2A
红细胞生成性卟啉病,肝脏疾病		Ⅱ	2C
噬血细胞性淋巴组织细胞增生症		Ⅲ	2C
肝素诱导的血小板减少和血栓形成	手术前或难治或伴血栓形成	Ⅲ	2C
高丙种球蛋白血症中的高黏血症	有症状的患者	Ⅰ	1B
	利妥昔单抗的预防性治疗	Ⅰ	1C
免疫性血小板减少症		Ⅲ	2C
骨髓瘤轻链沉积病		Ⅱ	2B
输血后紫癜		Ⅲ	2C
红细胞同种免疫	孕期并发症	Ⅲ	2C
血栓性微血管病,凝血介导	THBD、DGKE、PLG 突变	Ⅲ	2C
血栓性微血管病,补体介导	因子 H 的自身抗体	Ⅰ	2C
血栓性微血管病,补体介导	补体因子基因突变	Ⅲ	2C
血栓性微血管病,药物诱发	噻氯匹啶	Ⅰ	2B
血栓性微血管病,药物诱发	氯吡格雷	Ⅲ	2B
血栓性微血管病,感染相关	吉西他滨	Ⅳ	2C
	奎宁	Ⅳ	2C
	产志贺毒素大肠杆菌溶血尿毒综合征	Ⅲ	2C
血栓性微血管病,感染相关	肺炎链球菌溶血性尿毒症	Ⅲ	2C
血栓性微血管病,血栓性血小板减少性紫癜		Ⅰ	1A
血栓性微血管病,移植相关		Ⅲ	2C
移植、造血干细胞、ABO 血型不合	纯红细胞再生障碍性贫血	Ⅲ	2C
移植、造血干细胞、ABO 血型不合	造血祖细胞,骨髓	Ⅱ	1B
	造血祖细胞,外周血单采	Ⅱ	2B
移植、造血干细胞、HLA 脱敏		Ⅲ	2C
疫苗诱导的免疫性血栓性血小板减少症	难治性	Ⅲ	2C

注:空格指南未提及。

我们对指南中推荐程度较高的 5 种疾病进行文献检索,总结归纳如下。

1　自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是因机体免疫功能紊乱而产生的自身抗体破坏体内红细胞并超过骨髓代偿能力时发生的贫血,基于血清学差异可将 AIHA 分为七种类型[4-5]。温抗体自身免疫性溶血性贫血(warm-antibody autoimmune hemolytic anemia, wAIHA);冷抗体自身免疫性溶血性贫血(cold-antibody autoimmune hemolytic anemia, cAIHA),包括冷凝集素综合征(cold agglutinin syndrome, CAS)和冷凝集素病(cold agglutinin disease, CAD);混合抗体型自身免疫性溶血性贫血(combined cold and warm autoimmune hemolytic anemia, mAIHA);阵发性冷性血红蛋白尿症(paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH);直接抗人球蛋白试验阴性型自身免疫性溶血性贫血(direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia, DAT-neg AIHA);药物诱发的自身免疫性溶血性贫血(drug-induced autoimmune hemolytic anemia, DIAIHA);以及过客淋巴细胞综合征(passenger lymphocyte syndrome, PLS),其通常与移植相关,表现为具有特异性的 AIHA[6]。

AIHA 患者体内产生抗红细胞自身抗体,导致红细胞破坏加速、寿命缩短的溶血性贫血。TPE 是其重要的抢救/二线治疗手段,主要用于重症、难治、激素/免疫抑制剂无效或不耐受的患者。当患者出现血红蛋白快速下降、严重贫血(如 Hb<60 g/L)、黄疸、乳酸脱氢酶(LDH)显著升高、网织红细胞明显增高并且常规治疗无效或耐药时需要考虑使用 TPE 快速清除循环中的自身抗体(IgG、IgM)、补体、免疫复合物,减少红细胞在脾脏、血管内破坏,迅速减轻溶血、改善贫血、稳定生命体征,为后续免疫抑制治疗争取治疗时间。置换液通常选择新鲜冰冻血浆或者白蛋白溶液。置换量为 1~1.5 倍血浆容量,频次为每日或隔日 1 次,通常 2~5 次为一疗程,直至溶血指标明显好转(Hb 稳定上升、LDH 下降、胆红素下降),输血需要减少或免疫抑制治疗有效为止[2]。一项 Meta 分析中纳入 13 项 RCT 共 906 例成人 AIHA 患者,证实 TPE 可显著提高缓解率并改善血红蛋白、红细胞、网织红细胞及总胆红素等指标,且不良事件发生率无显著增加[7]。一项法国多中心回顾研究显示,重症 AIHA 患者的 ICU 死亡主要由器官衰竭决定,而非贫血严重程度;TPE 是独立的生存保护因素,可作为危重 AIHA 急救的有效桥接治疗,但仍需前瞻性研究确认最佳适用人群[8]。ASFA 指南指出,既往 TPE 被认为是 CAD 传统治疗方案,其对 IgM 性质的冷凝集素介导的 AIHA 效果较好,37℃时 80%的 IgM 型抗体呈游离状态,但对 wAIHA 效果不佳。针对 wAIHA,目前的治疗方法包括糖皮质激素、利妥昔单抗、免疫抑制药物及脾切除术,但尚无针对性的治疗药物获批用于 wAIHA[9]。目前有报道 TPE 联合依库珠单抗成功治疗儿童 PCH 患者[10],其主要用于治疗急性溶血性贫血,并且在一定程度上

可减少血液制品的输注。也有报道,在 PLS 治疗中可使用 TPE[11]。TPE 虽然能快速去除 AIHA 患者血液中的致病因子,有可能延缓病情的进展或控制溶血,但缺少高质量临床研究,且无法及时补充红细胞[12]。目前提出一种新的置换方式,即半全血浆置换,是将全血置换和淋巴血浆置换结合。先部分移除全血,可快速去除部分与抗体、补体相结合的红细胞,及血浆中的抗体、补体等免疫调节因子,同时也减少包被抗体的红细胞碎片在血液中滞留导致溶血加重。再行淋巴血浆置换,可清除血浆中被活化的浆细胞、细胞毒性 T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞,减缓血浆中抗体去除后,IgG 抗体、补体再释放入血速度[13-15]。但该技术目前尚未经过大规模临床试验验证,尚处于探索阶段,需高质量 RCT 验证其疗效,本文仅作技术补充。综上所述,TPE 对 AIHA 的治疗多为单病例报道或小样本数据,目前仍缺乏大规模的临床试验数据支撑。

2 血栓性微血管病

血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)的临床特征为微血管病性溶血性贫血、消耗性血小板减少症,以及因内皮损伤和血管阻塞导致的器官损伤[16]。TMA 可根据致病机制不同,分为凝血介导、补体介导、药物诱发、感染相关、移植相关等类型,具体分类见图 1 所示[17]。通常 TMA 的主要类型是血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)和溶血性尿毒症综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS),但更常见于感染、妊娠、自身免疫性疾病或恶性高血压等疾病。TTP 与 HUS 的鉴别依赖于血浆中 $ADAMTS_{13}$ 活性检测,当 $ADAMTS_{13}$ 活性低于 10 IU/dL(通常指正常 $ADAMTS_{13}$ 活性的 10%)时,是 TTP 的特征;当血浆 $ADAMTS_{13}$ 活性高于 10 IU/dL 时,在排除其他血栓性微血管病继发原因后,应考虑诊断为 HUS。其中 TTP 是一种罕见且具有潜在致死性的疾病,于 1924 年首次报道,发病率为每百万人口 2~6 例[18-19]。根据发病机制不同可分为免疫性血栓性血小板减少性紫癜(immune thrombotic thrombocytopenic purpura, iTTP)和先天性(或遗传性)血栓性血小板减少性紫癜(congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, cTTP),其中 iTTP 发病率较高,超过 95%,TPE 是其一线治疗手段,其通过移除血浆中针对 $ADAMTS_{13}$ 的自身抗体、超大分子血管性血友病因子(UL-VWF)聚合物及免疫复合物,阻断血小板过度聚集和微血管血栓形成,同时可针对性地补充含有 $ADAMTS_{13}$ 蛋白酶的制品[20]。根据 2025 年国际血栓与止血学会(ISTH)关于 TTP 的最新指南,总结见表 2。

目前经过多项观察性研究证实,三联疗法治疗 iTTP,即卡普赛珠单抗、TPE 及免疫抑制剂(如糖皮质激素和利妥昔单抗)联合应用可显著加速疾病恢复、缩短住院时间、减少 TPE 治疗次数,并降低病情加重率和死亡率[21-22]。另有少数研究显示,相较于单独使用 TPE,将单抗与 TPE 及免疫抑制剂联合应用在治疗 iTTP 中更具成本效益[23-24]。但也有文献报道,单独使用单抗联合免疫抑制(不联合 TPE)可快速控制血栓性微血管病,并在 iTTP 中实现持续临床应答,但当单抗作用不佳,伴血小板计数 $<30\times10^9$/L,乳酸脱氢酶(LDH)>2 倍正常值上限,破碎红细胞>1%时,需要尽快进行 TPE 治疗[25-26]。建议 TPE 治疗时初始剂量为每日 1~1.5 倍血浆容量,连续治疗至血小板计数恢复正常且稳定 2 天,随后逐渐延长间隔;优先使用新鲜冰冻血浆,无条件时可选用去冷沉淀血浆,但要避免使用凝血因子浓缩物[27-30];治疗时长:iTTP 中位治疗周期为 5 天,难治性病例可增至每日 2 次置换,或延长疗程至症状完全缓解。当血小板计数恢复至 $\geqslant150\times10^9$/L、乳酸脱氢酶(LDH)降至正常、神经精神症状及肾功能改善为主要缓解标准。对 5 次以上置换无疗效的患者可增加置换频率或联合硼替佐米、环磷酰胺等强化治疗[31]。指南针对 cTTP 有更新,主要是对于处于缓解期的 cTTP 患者,专家组建议采用重组 $ADAMTS_{13}$ 替代血浆输注以预防急性发作[32-33]。

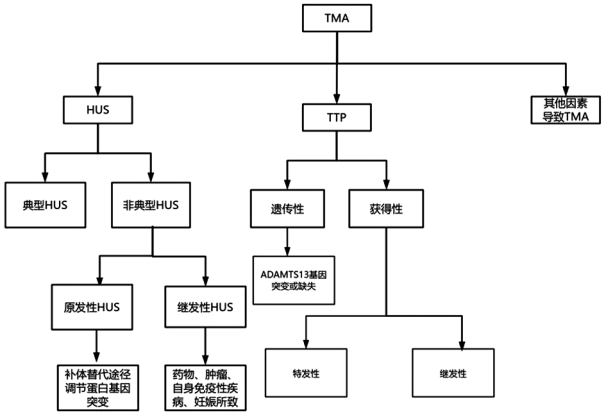


图 1 TMA 致病机制分类

Figure 1 Mechanism of thrombotic microangiopathy

3 冷球蛋白血症

冷球蛋白血症(cryoglobulinemia, CGE)是一种病理性疾病,其特征是人体血清中的循环免疫球蛋白在冷却至 4℃以下时会沉淀,加热后可复溶。这类蛋白质于 1933 年由 Wintrobe 和 Buell 首次发现[34],后来,Lerner 和 Watson 将其鉴定为 γ-球蛋白,并引入“冷球蛋白”这一术语(即冷沉淀血清球蛋白),可根据冷球蛋白的种类分为 3 型:Ⅰ型冷球蛋白血症,即冷球蛋白由单克隆抗体(IgM、IgG 或 IgA)组成;Ⅱ型冷球蛋白血症中,冷球蛋白由单克隆抗体与多克隆抗体组成,具有类风湿因子活性;Ⅲ型冷球蛋白血症中,冷球蛋白由多克隆 IgM 和 IgG 组成[35]。Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白血症均可形成免疫复合物,因此统称混合型冷球蛋白血症。冷球蛋白血症的分型与其病因诊断和治疗密切相关。Ⅰ型冷球蛋白血症通常与恶性血液疾病相关,如 B 细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤等。Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白血症主要与感染性疾病和系统性自身免疫疾病有关,常

见病因包括慢性丙型肝炎病毒感染、系统性红斑狼疮、干燥综合征等[36-37]。冷球蛋白血症的病因目前仅限于少数血液系统疾病、系统性自身免疫性疾病和慢性感染,治疗流程见图 2 所示[35]。

表 2　ISTH 针对不同 TTP 患者的治疗建议

Table 2　ISTH treatment recommendations for patients with different TTP

编号	适用人群	治疗建议	证据确定性	推荐强度	关键说明
1	免疫介导型 TTP(iTTP)首次急性发作患者	在 TPE 基础上联合糖皮质激素,优于单用 TPE	极低	强推荐	1. 短期使用糖皮质激素不良反应不严重,可能降低死亡率;2. 未明确推荐糖皮质激素的具体类型和剂量;3. 高血压、糖尿病、精神疾病患者及老年人等易感人群需关注不良反应
2	免疫介导型 TTP(iTTP)首次急性发作患者	在 TPE 联合糖皮质激素基础上添加利妥昔单抗,优于单用 TPE 联合糖皮质激素	极低	条件推荐	1. 数据来自非随机试验,存在选择偏倚;2. 利妥昔单抗主要作用为预防复发,但部分患者可能无需复发;3. 合并自身免疫性疾病的患者可优先考虑使用
3	免疫介导型 TTP(iTTP)复发患者	在 TPE 基础上联合糖皮质激素,优于单用 TPE	极低	强推荐	1. 短期使用不良反应可控,可能降低复发导致的高死亡率;2. 多次大剂量使用可能增加严重并发症风险;3. 无法明确糖皮质激素的具体类型和剂量,易感人群需警惕不良反应
4	免疫介导型 TTP(iTTP)复发患者	在 TPE 联合糖皮质激素基础上添加利妥昔单抗,优于单用 TPE 联合糖皮质激素	极低	条件推荐	1. 间接证据显示利妥昔单抗可预防复发,且复发患者复发风险更高;2. 合并自身免疫性疾病的患者可优先考虑使用
5	免疫介导型 TTP(iTTP)急性发作(首次或复发)患者	使用单抗(如卡普赛珠单抗),优于不使用	中等	条件推荐	1. 可显著减少治疗期间或 TPE 停药后 30 天内的病情恶化,但 12 个月内复发率增加;2. 存在出血不良反应,需在有经验的临床医生指导下使用;3. 需快速识别疑似患者,可能存在过度使用风险;4. 需联合免疫抑制治疗控制基础疾病
6	免疫介导型 TTP(iTTP)缓解期、血浆 ADAMTS$_{13}$ 活性低但无症状患者	使用利妥昔单抗进行预防,优于不使用	极低	条件推荐	1. 可减少复发次数、延长复发时间,但不影响生存率;2. 需持续监测 ADAMTS$_{13}$ 活性,及时用药;3. 缺乏明确的检测间隔标准,无 ADAMTS$_{13}$ 检测条件时可能导致药物过度使用
7	遗传性/先天性 TTP(*c*TTP)缓解期患者	采用血浆输注或“观察等待”策略均可	中等	条件推荐	对于处于缓解期的遗传性/先天性 TTP(*c*TTP)患者,专家组建议采用血浆输注预防性治疗,而非观察等待策略
8a	遗传性/先天性 TTP(*c*TTP)缓解期患者	不建议使用凝血因子Ⅷ(FⅧ)浓缩剂,优于“观察等待策略”	极低	条件推荐	1. 缺乏 FⅧ 浓缩剂治疗 *c*TTP 的明确获益证据,其作用机制不明;2. 不同 FⅧ浓缩剂中 ADAMTS$_{13}$浓度差异大,可能无法达到治疗效果
8b	遗传性/先天性 TTP(*c*TTP)缓解期患者	若条件允许,应使用重组 ADAMTS$_{13}$ 治疗	中等	强推荐	对于处于缓解期的慢性血栓性血小板减少性紫癜(cTTP)患者,专家组建议采用重组 ADAMTS$_{13}$ 替代血浆输注以预防急性发作
9	妊娠期、血浆 ADAMTS$_{13}$ 活性降低但无症状的免疫介导型 TTP(iTTP)患者	进行预防性治疗,优于不进行预防性治疗	极低	强推荐	1. 此类患者临床结局较差,预防性治疗可能降低母婴死亡率和发病率;2. 缺乏明确的最佳治疗方案,需进一步研究预防性治疗和免疫抑制策略的风险与获益
10a	妊娠期遗传性/先天性 TTP(*c*TTP)患者	进行预防性治疗,优于不进行预防性治疗	极低	强推荐	1. 妊娠期 *c*TTP 患者临床结局差,预防性治疗可能改善母婴预后;2. 需进一步研究预防性治疗的具体方案和安全性
10b	妊娠期遗传性/先天性 TTP(*c*TTP)患者	预防性治疗首选血浆输注,优于 FⅧ制品	极低	条件推荐	1. FⅧ制品中 ADAMTS$_{13}$浓度低,可能无法达到治疗效果;2. 血浆输注虽需反复就医且存在相关风险,但疗效更可靠

Ⅰ型冷球蛋白血症可导致多个中小型血管的机械性阻塞(高黏血症,血栓形成或两者兼有);其冷球蛋白水平>10 g/L,伴皮肤溃疡、肾小球肾炎或周围神经病变,患者通常偶尔表现血管炎的症状。关于Ⅰ型冷球蛋白血症的治疗方案尚无国际指南,目前主要基于专家建议[38],其中糖皮质激素和 TPE 联用是有药物治疗指征的患者的一线策略。有文献指出,为避免 TPE 治疗过程中因温度变化导致冷球蛋白析出而影响疗效,建议将室温保持在 26~28℃,血浆分离器以及动静脉管路处温度 在 34~37℃ 时,未发生凝血和溶血[39-40]。ASFA 指南推荐使用的置换液为白蛋白,置换频次为每 1~3 天 1 次,置换量为 1~1.5 倍总血浆容量。对于急性有症状的患者,应考虑进行 3~8 个疗程的治疗,并及时评估临床获益情况。TPE 可快速缓解急性症状,并桥接免疫抑制药物治疗。对于初始对 TPE 治疗有应答的患者,可根据需要每周至每月一次地维持治疗,以预防症状复发。由于冷球蛋白比容并非疾病活动度的标志物,因此不应将其作为启动或停用 TPE 的判断标准。通常在潜在血液疾病缺乏治疗指征的情况下,应根据疾病类型确定Ⅰ型冷球蛋白血

症的治疗。利妥昔单抗、烷化剂和 BTK 抑制剂是治疗 IgM 介导的疾病的首选药物,而硼替佐米、抗 CD38 药物(如 isatuximab 和达雷妥尤单抗)和免疫调节剂(如来那度胺和沙利度胺)已被用于治疗 IgG 介导的疾病。对于Ⅱ型和Ⅲ型混合型冷球蛋白血症,治疗方案应根据血管炎的严重程度来选择。对于 HCV 相关混合型冷球蛋白血症,直接抗病毒药物通常足以实现持续的病毒学应答和轻至中度疾病的血管炎缓解,短期低剂量的糖皮质激素可用于治疗(即每天≤0.5 mg/kg),但大多数患者可通过无糖皮质激素方案恢复。对于重度患者,应使用抗病毒药物联合利妥昔单抗(在第 1、8、15 和 22 天,375 mg/m^2)。在危及生命的情况下(如肾小球肾炎伴肾功能受损、运动障碍、多发性单神经病变、广泛皮肤坏死,或累及消化道、心脏或肺部),应使用 TPE、抗病毒药物联合大剂量糖皮质激素,即 0.5~1.0 g 甲强龙,连续 3 天给予冲击治疗,随后逐渐减少口服糖皮质激素剂量,治疗有效[41]。

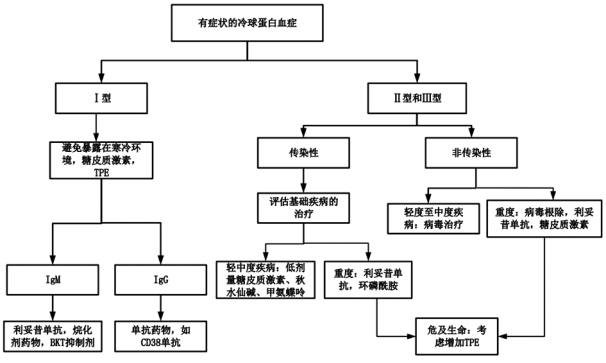


图 2 不同类型冷球蛋白血症的治疗过程

Figure 2 Treatment process for different types of cryoglobulinemia

4 高丙种球蛋白血症中的高黏血症

当体内免疫球蛋白总量异常升高,超过正常水平时,可称为高丙种球蛋白血症(hypergammaglobulinemia),根据免疫球蛋白可分为单克隆高丙种球蛋白血症和多克隆高丙种球蛋白血症两类[42],二者发病机制不同,详见表 3。其中单克隆高丙种球蛋白血症,由于 IgM 是五聚体结构,分子量大且主要分布于血管内,异常升高时会显著增加血浆黏度,导致血液流动缓慢,引发组织缺氧,更易引发高黏滞综合征(hyperviscosity syndrome, HVS)。多克隆高丙种球蛋白血症(如 IgG 升高为主)引发 HVS 相对罕见,这是因为 IgG 分子较小,约 50%分布于血管外,仅在极度升高(如 IgG>70 g/L)时才可能导致血浆黏度异常,常见于 IgG_4 相关性疾病、慢性自身免疫性疾病进展期。普遍认为 TPE 对单克隆高丙种球蛋白血症治疗更有效,尤其是 IgM 类型,当伴意识障碍、视力模糊或急性肾衰竭时需尽快 TPE 治疗,ASFA 指南推荐使用的置换液为白蛋白或血浆,置换频次为 1~2 天/次,直至急性症状缓解(通常需要 1~3 个疗程),置换量为 1~1.5 倍总血浆容量。在治疗期间需要对血液黏度、IgM 或 IgG 水平进行监测,指标为血液黏度恢复至正常范围,单克隆免疫球蛋白水平下降>50%。IgM 的降低幅度可能小于理论降低幅度[43]。继发多克隆高丙种球蛋白血症(如 IgG_4)的高黏滞综合征患者,由于与 IgM 相比,IgG 具有独特特性,可能需要进行多次 TPE,而且血浆高黏滞状态和症状的改善可能只是暂时的,置换过程中要补充一定的胶体或者晶体溶液。尽管如此,在开始更明确的免疫抑制治疗之前,TPE 仍可以作为一种维持措施来防止严重的器官功能障碍。因此后续指南应纳入在 IgG_4 相关疾病继发 HVS 的急性情况下使用 TPE 的内容。

表 3 高丙种球蛋白血症的分类与病因

Table 3 Classification and causes of hypergammaglobulinemia

类型	核心特点	常见病因
单克隆高丙种球蛋白血症	单一类型的免疫球蛋白(如 IgM、IgG 某一亚类)异常升高,由单个浆细胞克隆增殖产生	1. 浆细胞疾病:多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS);2. 淋巴增殖性疾病:淋巴瘤等
多克隆高丙种球蛋白血症	多种类型的免疫球蛋白(如 IgG、IgA、IgM 同时或先后升高),由多个浆细胞克隆活化产生	1. 慢性感染:慢性肝炎(乙肝、丙肝)、HIV 感染、结核、慢性细菌感染等;2. 自身免疫性疾病:类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、IgG_4 相关性疾病等;3. 其他:慢性炎症、肝硬化、部分恶性肿瘤等

5 骨髓瘤轻链沉积病

轻链管型肾病(light chain cast nephropathy, LCCN)是多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的主要原因,被称为骨髓瘤轻链沉积病(myeloma cast nephropathy, MCN)[44]。尽管新型药物的应用改善了长期预后,但 MCN 患者的短期死亡率仍然显著升高,游离轻链(FLC)>500 mg/L,伴急性肾损伤(肌酐升高>26.5 μmol/L)时,尤其是在肾功能衰竭无法被改善的情况下。肾功能的恢复需要迅速且显著地降低相关的血清游离轻链(free light chain, FLC),用 TPE 治疗 MCN 的方法最早于 1976 年被报道[45],但是其疗效颇具争议。美国肾脏病学会肿瘤肾脏病论坛和意大利肾脏病学会肿瘤肾脏病工作组均不推荐 TPE 作为 MCN 的治疗选择[46]。但梅奥诊所的一项仅限于活检证实的管型肾病患者的临床研究表明,当 TPE 使 FLC 减少 50%时,可有效逆转肾衰竭,延长生存期,根据 14 例骨髓瘤管型肾病患者接受硼替佐米和 TPE 治疗的报告,12 例患者在 6 个月时获得完全缓解或部分缓解[47]。目前最新研究显示,当 FLC 的浓度>150 mg/dL(尿 M 蛋白峰值>200 mg/dL,尿白蛋白<10%)可诊断为 LCCN,治疗方案使用达雷妥尤单抗联合 VCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)、VTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)和 VD(硼替佐米+地塞米松)方案,并且需每日联合 TPE[48]。当

FLC 降低超过 50%,并在 第 1 个治疗周期结束时,血清 FLC 水平降至<50 mg/dL 时评价有效。ASFA 指南推荐使用的置换液为白蛋白,置换频次为每日或隔日一次,连续 2~3 周为一个疗程,直至 FLC 水平降低超过 50%,置换量为 1~1.5 倍总血浆容量。目前也有高截留分子量透析器能使透析后 FLC 水平大幅下降的报道。其优点在于更加精准地去除血清中 FLC,但是仍然无法避免“反跳现象”的发生。在美国两个医学中心的研究报告中,针对 80 例 MCN 患者,采用达雷妥尤+TPE 的治疗方案,追踪三年内其肾脏恢复情况、MM 控制情况以及存活时间,得出肾脏功能的尽早恢复可以延长存活时间,新发患者比复发或难治性患者生存期长[49],但是 TPE 的疗效并未得到准确验证,未来还需要更多的研究。

6 总结与展望

目前 TPE 在血液疾病中的应用已形成较为完善的循证分级体系,在症状性高黏血症、iTTP 中为一线核心治疗,在冷球蛋白血症、重症 AIHA、骨髓瘤相关肾损伤中为重要二线或抢救治疗。但国内大多为小样本单中心的研究,缺乏关键性数据。随着国产设备的崛起,耗材费用进一步下降,我国 TPE 已完成从技术引进到临床应用规模化及产业自主化发展,但中国本土指南较少,未来 TPE 在血液疾病中的应用需要更加精准化、规范化与个体化。目前主要是输血科、肾脏内科、神经内科、重症医学科、风湿免疫科等科室开展较多。通过文献调研发现,我国目前缺乏系统的 TPE 指南指导临床,大部分是针对特殊单病种疾病或者某类常见疾病的单中心报道,比如格林巴利综合征,肝衰竭,iTTP 等疾病的回顾性评估;缺乏对新药物联用单抗、TPE 治疗时机的研究。基于中国人群数据的持续积累,随着大样本、前瞻性、多中心 RCT 临床研究的开展,针对不同病种,探讨 TPE 介入的时机,置换液的选择以及最新治疗方案,将有力推动单克隆抗体靶向治疗、新型透析技术与 TPE 联合策略的探索,提高难治性和复发性患者疗效。若能建立全国性的 TPE 临床数据库会极大地促进其发展,缓解区域发展不平衡,推动基层技术标准化和解决储备人才不足的困境。加强感染筛查,治疗期间的管理及降低并发症的发生,进一步降低治疗风险,随着证据体系的不断完善,临床实践中需结合 ASFA 指南推荐类别与患者个体化情况,由多学科团队(输血科、血液科、肾内科等)共同决策。TPE 将在我国血液疾病治疗中发挥更加重要的作用。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者均声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本论文不涉及相关伦理。

作者贡献/Authors' Contribution

谈芳:文献查阅及论文撰写;肖燕妮:论文指导;冉茜:论文设计及修改。

[参考文献]

[1] REEVES H M, WINTERS J L. The mechanisms of action of plasma exchange[J]. Br J Haematol, 2014, 164(3):342-351.

[2] CONNELLY-SMITH L, ALQUIST C R, AQUI N A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice -evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis:the ninth special issue[J]. J Clin Apher, 2023, 38(2):77-278.

[3] ABE T, MATSUO H, ABE R, et al. The Japanese society for apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis[J]. Ther Apher Dial, 2021, 25(6):728-876.

[4] HILL Q A, STAMPS R, MASSEY E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia[J]. Br J Haematol, 2017, 176(3):395-411.

[5] LORIAMINI M, CSERTI-GAZDEWICH C, BRANCH D R. Autoimmune hemolytic anemias: classifications, pathophysiology, diagnoses and management[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8):4296.

[6] HASHIMOTO C. Autoimmune hemolytic anemia[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 1998, 16(3):285-295.

[7] BARCELLINI W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia[J]. Transfus Med Hemother, 2015, 42(5):287-293.

[8] DESTIVAL J B, URBINA T, BOUGOUIN W, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in ICU:a place for emergency plasma exchange? A French multicenter retrospective study[J]. Crit Care, 2025, 29(1):412.

[9] JÄGER U, BARCELLINI W, BROOME C M, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults:recommendations from the first international consensus meeting[J]. Blood Rev, 2020, 41:100648.

[10] DEBSKA-SLIZIEN A, CHAMIENIA A, KRÓL E, et al. Hemolytic anemia after renal transplantation:analysis of case reports[J]. Transplant Proc, 2003, 35(6):2233-2237.

[11] PELLETIER J, WARD C, BORLOZ M, et al. A case of childhood severe paroxysmal cold hemoglobinuria with acute renal failure successfully treated with plasma exchange and eculizumab[J]. Case Rep Pediatr, 2022, 2022:3267189.

[12] 孟祎, 吴玉斌, 雷晔飞, 等. 血浆置换治疗儿童自身免疫性溶血性贫血疗效分析[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(9):691-695.

MENG Y, WU Y B, LEI Y F, et al. Analysis of the efficacy of plasma exchange in the treatment of autoimmune hemolytic anemia in children[J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2022, 29(9):691-695.

[13] 王刚, 高旖鑫, 吴林燕, 等. 半全血置换治疗低体重儿童自身免疫性溶血性贫血并发溶血危象 1 例[J]. 临床输血与检验, 2025, 27(2):196-199.
WANG G, GAO Y X, WU L Y, et al. One case of autoimmune hemolytic anemia complicated with hemolytic crisis in low-weight children treated with semi-whole blood replacement[J]. J Clin Transf Lab Med, 2025, 27(2):196-199.

[14] 王刚, 高旖鑫, 吴林燕, 等. 全血置换联合淋巴血浆置换治疗难治性自身免疫性溶血性贫血的临床疗效[J]. 中国输血杂志, 2025, 38(10):1348-1354.
WANG G, GAO Y X, WU L Y, et al. Clinical efficacy of whole blood replacement combined with lymphoplasmapheresis in the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia[J]. Chin J Blood Transfusion, 2025, 38(10):1348-1354.

[15] LI B J,YUAN X, JIANG Y J, et al. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion[J]. Transfusion, 2015, 55(9):2231-2237.

[16] LEISRING J, BRODSKY S V, PARIKH S V. Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy[J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(2):153-165.

[17] 戴艳玲,代思源,李晓照,等. 血栓性微血管病临床诊疗进展[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(48):3987-3990.
DAI Y L, DAI S Y, LI X Z, et al. Advances in clinical diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy[J]. Natl Med J China, 2018, 98(48):3987-3990.

[18] ZHENG X L, VESELY S K, CATALAND S R, et al. Good practice statements(GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(10):2503-2512.

[19] JOLY B S, COPPO P, VEYRADIER A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(6):383-395.

[20] SCULLY M, ANTUN A, CATALAND S R, et al. Recombinant ADAMTS13 in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. N Engl J Med, 2024, 390(17):1584-1596.

[21] ALBANELL-FERNÁDEZ M, MONGE-ESCARTÍN I, CARCELERO-SAN MARTÍN E, et al. Real-world data of the use and experience of caplacizumab for the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: Case series[J]. Transfus Apher Sci, 2023, 62(3):103722.

[22] VÖLKER L A, KAUFELD J, MIESBACH W, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood Adv, 2020, 4(13):3085-3092.

[23] LZQUIERDO C P, MINGOT-CASTELLANO M E, FUENTES A E K, et al. Real-world effectiveness of caplacizumab vs the standard of care in immune thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood Adv, 2022, 6(24):6219-6227.

[24] SULLIVAN S D, CHATURVEDI S, GAUTAM P, et al. Cost-effectiveness of caplacizumab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2025, 31(3):277-288.

[25] PISHKO A M, LI A, CUKER A. Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura:A Review[J]. JAMA, 2025, 334(6):517-529.

[26] KÜHNE L, KNÖBL P, ELLER K, et al. Management of immune thrombotic thrombocytopenic purpura without therapeutic plasma exchange[J]. Blood, 2024, 144(14):1486-1495.

[27] CERVANTES C E, BLOCH E M, SPERATI C J. Therapeutic plasma exchange:core curriculum 2023[J]. Am J Kidney Dis, 2023, 81(4):475-492.

[28] SZCZEPIORKOWSKI Z M. Indications for therapeutic apheresis in hematological disorders[J]. Semin Hematol, 2020, 57(2):57-64.

[29] RAVAL J S, MAZEPA M A, ROLLINS-RAVAL M A, et al. Therapeutic plasma exchange taper does not decrease exacerbations in immune thrombotic thrombocytopenic purpura patients[J]. Transfusion, 2020, 60(8):1676-1680.

[30] COPPO P, CUKER A, GEORGE J N. Thrombotic thrombocytopenic purpura:Toward targeted therapy and precision medicine[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018, 3(1):26-37.

[31] ZHENG X L, AL-HOUSNI Z, CATALAND S R, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2025, 23(11):3711-3732.

[32] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(1):7-12.
Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura(2022 edition)[J]. Chin J Hematol, 2022, 43(1):7-12.

[33] CATALAND S R, COPPO P, SCULLY M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 100 years of research on Moschcowitz syndrome[J]. Blood, 2024, 144(11): 1143-1152.

[34] WINTROBE M M, BUELL M V. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma: with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease[J]. Bull Hopkins Hosp, 1933, 52: 156-164.

[35] CACOUB P, VIEIRA M, SAADOUN D. Cryoglobulinemia-one name for two diseases[J]. N Engl J Med, 2024, 391(15): 1426-1439.

[36] SIDANA S, RAJKUMAR S V, DISPENZIERI A, et al. Clinical presentation and outcomes of patients with type 1 monoclonal cryoglobulinemia[J]. Am J Hematol, 2017, 92(7): 668-673.

[37] ZHANG L L, CAO X X, SHEN K N, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of type I cryoglobulinemia in Chinese patients: a single-center study of 45 patients[J]. Ann Hematol, 2020, 99(8): 1735-1740.

[38] MUCHTAR E, MAGEN H, GERTZ M A. How I treat cryoglobulinemia[J]. Blood, 2017, 129(3): 289-298.

[39] 于晓霞,金凤兰,朱波. 冷球蛋白血症血浆置换治疗及护理体会[J]. 中西医结合护理(中英文), 2019, 5(11): 96-98.
YU X X, JIN F L, ZHU B. Use of plasmapheresis in the management of patients withcryoglobulinemia and related nursing measures[J]. Nurs Integr Tradit Chin West Med, 2019, 5(11): 96-98.

[40] QUARTUCCIO L, BORTOLUZZI A, SCIRÈ C A, et al. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-based recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC)[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(2): 359-370.

[41] KILLEEN R B, AWAIS M, MIKES B A. Cryoglobulinemia[S]. In: StatPearls. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing, March 28, 2025.

[42] BEUVON C, MARTIN M, BAILLOU C, et al. Etiologies of Polyclonal Hypergammaglobulinemia: A scoping review[J]. Eur J Intern Med, 2021, 90: 119-121.

[43] MINES I, AL-ABAYECHI A, KAUR S, et al. Hyperviscosity Syndrome in Undifferentiated Connective Tissue Disease: A Diagnostic and Therapeutic Challenge[J]. Cureus, 2024, 16(3): e55399.

[44] BRIDOUX F, LEUNG N, NASR S H, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Kidney disease in multiple myeloma[J]. Presse Med, 2025, 54(1): 104264.

[45] FEEST T G, BURGE P S, COHEN S L. Successful treatment of myeloma kidney by diuresis and plasmaphoresis[J]. Br Med J, 1976, 1(6008): 503-504.

[46] SULU C, YALıN S F, GÜRER T, et al. Renal recovery after acute kidney injury requiring urgent hemodialysis is not associated with improved survival of the patients with multiple myeloma[J]. Ir J Med Sci, 2023, 192(2): 757-763.

[47] LEUNG N, RAJKUMAR S V. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy[J]. Blood Cancer J, 2023, 13(1): 46-48.

[48] BRIDOUX F, LEUNG N, BELMOUAZ M, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma[J]. Kidney Int, 2021, 99(3): 570-580.

[49] DIMA D, GOEL U, SANNAREDDY A, et al. Outcomes of therapeutic plasma exchange for the treatment of patients with multiple myeloma cast nephropathy[J]. Hematol Oncol, 2024, 42(4): 3293-3302.

(2026-03-05 收稿,04-21 修回,04-28 接收)

本文编辑:李宜蔓