

8 例重组人促红细胞生成素相关纯红再障的临床分析

刘晓斌 刘 斌 孙铸兴 王 凉 华 佳 张志坚 单炜薇

重组人促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rhuEPO) 自从 20 世纪 80 年代在临床广泛应用以来,至少已有 500 万病人使用过 rhuEPO 治疗肾性或非肾性贫血。rhuEPO 为肾性贫血的治疗带来了创造性的革命,使终末期肾衰(end-stage renal disease, ESRD) 患者摆脱了长期依赖输血的困境,避免了输血带来的风险。但随着 rhuEPO 在临床上的广泛应用,人们也观察到 rhuEPO 带来的一系列副作用,如血液粘稠度增高、高血压、血栓形成几率增加等^[1]。近年来研究发现,rhuEPO 可导致单纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA),且 rhuEPO 导致 PRCA 的报道逐年增多。现总结我院近 10 年来诊治的 rhuEPO 相关 PRCA 的病例报道如下:

1 对象及方法

1.1 临床资料 8 例患者为我院 1997 年 10 月 ~

作者单位:南京医科大学附属无锡第一医院(无锡)
邮 编 214001 收稿日期 2007-07-09

吸收,同时可引起双糖酶缺乏;而产毒素性大肠杆菌能分泌毒素,使肠粘膜细胞分泌功能亢进,向肠腔分泌大量的液体和电解质,引起水稀便。

鱼腥草注射液中的有效成分为鱼腥草素,具有抑菌,抗病毒作用,能够增加白细胞吞噬能力,提高机体免疫力,抑制浆液分泌,促进组织再生。而思密达是一种肠粘膜保护剂,它能吸附病原体和毒素,维持细胞正常吸收与分泌功能,与肠道粘液糖蛋白相

2007 年 5 月住院的“慢性肾功能衰竭,维持性透析”的患者。其中男 3 例,女 5 例;年龄 33 ~ 72 (平均 52.5 ± 19.5) 岁;原发病:慢性肾小球肾炎 4 例,糖尿病肾病 3 例,狼疮性肾炎 1 例;应用 rhuEPO 时间 2 ~ 10 (平均 6.9 ± 2.5) 月不等,应用 rhuEPO 剂量每周 5 000 ~ 7 500 (平均 6 250 ± 1 250) U,给药途径均为皮下注射,rhuEPO 种类均为 - rhuEPO。

1.2 观察指标 血常规、网织红细胞计数、转铁蛋白饱和度、骨髓检查。

2 结果

2.1 临床表现 8 例患者共同的临床表现为持续使用 rhuEPO 治疗中,血红蛋白浓度突然明显下降 (48 ± 11 g/L),外周血象为正细胞正色素性贫血,网织红细胞计数减少 (3.2 ± 1.9 × 10⁹/L);转铁蛋白饱和度上升 (79.4 ± 7.4 %);均行骨髓检查:骨髓象中原幼红细胞几乎消失 (0.3 ± 0.6 %),而其他两系正常,并且原幼红细胞的成熟在早期即被阻断,符合纯红再障的诊断标准。

2.2 治疗及转归 1 例即行肾移植,而后常规抗排

互作用,增强其屏障作用,以阻止病原微生物的攻击。研究表明两者联合应用具有协调作用,能缩短病程。治疗组在纠正水电解质紊乱,纠正酸中毒、退热、止吐、止泻时间上较对照组明显缩短;显效率及总有效率亦明显高于对照组,表明鱼腥草注射液静滴配合思密达口服单纯思密达口服疗效差别有统计学意义,提示鱼腥草注射液静滴配合思密达口服可缩短病程,提高疗效。

表 1 两组症状消失时间 ($\bar{x} \pm s$)

症状消失时间	治疗组	对照组	t	P
脱水纠正	19.05 ± 3.87	21.95 ± 3.85	2.377	< 0.05
退热	27.22 ± 4.92	30.03 ± 4.97	2.235	< 0.05
止吐	24.89 ± 5.14	28.85 ± 4.93	2.891	< 0.01
止泻	38.58 ± 14.69	47.14 ± 17.82	2.803	< 0.01

表 2 两组疗效比较

组别(n)	显效	有效	无效
治疗组(58)	39	17	2
对照组(57)	27	19	11

注: χ^2 检验结果:总有效率 $\chi^2 = 7.203, P < 0.01$;显效 $\chi^2 = 4.643, P < 0.05$ 。

参 考 文 献

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002,1 286 - 1 299
- [2] 中国卫生部,中国腹泻病诊断治疗方案(1993)[J]. 临床儿科杂志,1994,12:148
- [3] 全国腹泻病防治学术研究会组织委员会,腹泻病疗效判断标准的补充建议[J]. 中国实用儿科杂志,1998,13:384

异治疗,血红蛋白浓度在1周内迅速回升至136g/L,随访至今2年时间,肌酐水平正常,血红蛋白浓度稳定未下降。1例行血浆置换治疗5次,静注免疫球蛋白20g/d × 5天,并在4个月内缓解,复查血红蛋白浓度回升至91g/L。其余6例行免疫抑制治疗,其中1例在治疗前曾将 - rhuEPO 改为 - rhuE-PO,但治疗无效。免疫抑制方案为环孢霉素(200mg/d) + 强的松(0.5mg/kg · d),疗程在3个月以上。有2例因发生肺部巨细胞病毒感染而中止激素及免疫抑制剂治疗。另4例经免疫抑制治疗后复查血红蛋白浓度及骨髓检查,仅2例缓解,其中有1例患者经治疗缓解后,再次使用了 rhuEPO 且又出现血红蛋白浓度的急剧下降,予以停用 rhuEPO,并再行免疫抑制治疗后缓解。复查血红蛋白浓度回升并维持于(8.6 ± 1.6)g/dl,未输血的情况下网织红细胞计数升至(43 ± 18 × 10⁹/L)。其余4例未缓解患者,每月输注红细胞(5.8 ± 1.1)U,维持血红蛋白在可接受的水平。

3 讨论

rhuEPO 的组成虽与内源性促红素具有高度一致性,但毕竟是一种生物制剂,对机体具有一定的抗原性,可刺激机体的免疫反应,产生相应的抗体。已报告的 rhuEPO 相关 PRCA 病例(包括《新英格兰医学杂志》及美国有关报刊)均发现有针对 rhuEPO 的抗体^[2]。机体产生的抗体在对抗外源性促红素发生反应的同时,对内源性促红素也具有了交叉反应性,因而可能造成红细胞生成障碍,导致比未用 rhuEPO 治疗时更严重的贫血。

抗 EPO 抗体介导的 PRCA 的诊断,除了临床表现为应用 rhuEPO 过程中出现的进行性严重贫血外,还需要骨髓穿刺检查提示纯红再障和抗 EPO 抗体检测来确诊。目前抗 EPO 抗体的检测有多种方法,最常用的是酶联免疫吸附法(ELISA),此法简便并且可靠;放射免疫沉淀测定法(RIPA)的敏感性和特异性均较 ELISA 方法高,但其检测方法较为复杂。由于抗 EPO 抗体检测的试剂费用高而标本量少,国内罕见开展此项检测。本文8例 PRCA 虽未检测抗 EPO 抗体,但其中1例经免疫抑制治疗缓解后,再次应用 rhuEPO 而导致 PRCA 复发,也明确了该类在 rhuEPO 使用中发生的 PRCA 为抗 EPO 抗体介导所致。

本文1例在出现 PRCA 后曾改用 - rhuEPO,但治疗无效,这是由于不同类型及不同厂家的 rhuE-PO 之间具有交叉反应性,一旦确诊为 rhuEPO 所致 PRCA,应立即停用 rhuEPO,不宜换用其他类型或厂家的 rhuEPO^[3],如果继续使用 rhuEPO,有导致

全身性过敏反应的风险^[4]。

本文1例肾移植术后 PRCA 迅速缓解,可能为肾移植大量使用免疫抑制剂有效地阻止了内源性 with 外源性抗体的形成,同时内源性促红素生成明显增多所致。

未经治疗的抗 EPO 抗体介导的 PRCA 不能自动缓解,有限的资料表明,免疫抑制剂或肾移植疗效肯定。回顾分析^[5]45例抗 EPO 抗体介导的 PRCA 结局发现,其中8例除停用 rhuEPO 治疗外,未给予特殊治疗,12个月后其 PRCA 未能缓解;另外36例除停用 rhuEPO 以外,还给予免疫抑制剂治疗,78%的病例 EPO 抗体消失。但目前何种免疫治疗方案最佳尚未明确,免疫抑制治疗的疗程也不清楚,一般认为治疗应持续至抗体转阴,网织红细胞计数 > 20 × 10⁹/L。但免疫抑制治疗感染的副作用也比较明显,尤其是病毒感染等,严重时可危及生命,本文中就有2例因出现肺部巨细胞病毒感染而退出免疫抑制治疗,幸观察严密,治疗及时,才未出现感染致死的结果。

另外,Casadevall^[2]等也发现,停止使用 rhuEPO 后,PRCA 虽未完全缓解,但其抗体水平可缓慢下降,鉴于免疫抑制治疗的副作用,维持性输血也是一种安全的选择。

总之,rhuEPO 相关 PRCA 的发生率逐年增多,并呈上升趋势。对于此类 PRCA,肾移植是目前最为有效的治疗方法;免疫治疗有一定的缓解率,但存在有感染的风险,优劣需谨慎评估;治疗缓解后仍应继续停用 rhuEPO,以免复发。随着临床病例报道的增加,通过大规模前瞻性的研究,也许能找到最佳的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Zehnder C, Glök Z, Descoedres C, et al. Human recombinant erythropoietin in anaemic patients on maintenance haemodialysis: Secondary effects of the increase of haemoglobin[J]. Nephrol Dial Transplant, 1988, 3(5): 657 - 660
- [2] Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 469 - 475
- [3] Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(2): 398 - 406
- [4] Weber G, Gross J, Kromminga A, et al. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(9): 2381 - 2383
- [5] Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, et al. Treatment of erythropoietin induced pure red cell aplasia: a retrospective study[J]. Lancet, 2004, 363(9423): 1768 - 1771