

- [J]. 吉林医学, 2014, 35(15): 3281-3282.
- [2] Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, et al. Pancreatitis in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(5): 1075-1081.
- [3] Nanda S. Acute pancreatitis: a rare cause of acute abdomen in pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 279(4): 577-578.
- [4] 涂永久. 妊娠合并急性胰腺炎的诊断与治疗[J]. *局解手术学杂志*, 2008, 17(5): 300-301.
- [5] Jain P. Acute pancreatitis in pregnancy: An unresolved issue[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(16): 2065-2066.

- [6] Ducarme G. Management of necrotizing pancreatitis in the third trimester of pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet* (2009) 279(4): 561-563.
- [7] 杨红, 于涛, 杨晓鸣, 等. 妊娠与急性胰腺炎[J]. *胃肠病学*, 2010, 15(7): 426-428.
- [8] 杨红, 钱家鸣. 妊娠晚期重症急性胰腺炎 1 例[J]. *胃肠病学*, 2009, 14(10): 639-640.

(收稿日期: 2014-03-17 修回日期: 2014-05-07)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.059

## 终末期肾衰竭患者使用 EPO 致纯红细胞再生障碍性贫血 1 例并文献复习

刘琦, 李莹, 陈昕, 刘建, 吴蔚桦, 欧三桃<sup>△</sup>  
(泸州医学院附属医院肾病内科, 四川泸州 646000)

中图分类号: R692.5; R555.1

文献标识码: C

文章编号: 1671-8348(2014)25-3407-02

终末期肾衰竭(end stage renal disease, ESRD)患者往往合并不同程度的肾性贫血,严重影响患者的生活质量。20 世纪 80 年代,人们首次利用基因工程技术合成重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)并将其应用于临床,成为肾性贫血治疗史上的里程碑。然而,在其使用过程中,人们逐渐发现促红细胞生成素(EPO)一些罕见的不良反应,如导致纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cells aplasia, PRCA)。本科发现 1 例使用 EPO 诱发 PRCA 的病例,现报道如下。

### 1 临床资料

患者,男,62 岁,于 2011 年 12 月确诊为终末期肾衰竭,开始规律血液透析,2 次/周,因肾性贫血(Hb 50 g/L),给予纠正贫血治疗。使用 EPO- $\alpha$  3 000 U 皮下注射,2 次/周,并补充蔗糖铁、叶酸等造血原料。4 个月后 Hb 稳定在 110~125 g/L。

2012 年 5 月 16 日复查血常规示: Hb 122 g/L。但 2012 年 8 月开始,患者感心累气促,身软乏力,查血常规: Hb 40 g/L,不伴发热,皮肤黏膜出血、血尿、黑便,骨关节疼痛等,3 d 后复查 Hb 为 34 g/L。立即给予输注悬浮红细胞共 1 500 mL 治疗,并改为其他品种的 EPO- $\alpha$  并加量为 6 000 U 皮下注射,2 次/周, Hb 一度升至 71 g/L。但 2012 年 9 月 5 日血常规: Hb 57 g/L, 2 周后 Hb 迅速降至 39 g/L,患者再次入院。2012 年 9 月 22 日血常规: WBC  $6.07 \times 10^9/L$ , Hb 37 g/L, PLT  $217 \times 10^9/L$ , 网织红细胞计数  $1.9 \times 10^9/L$ , 网织红细胞百分比 0.1%, 血清铁蛋白 1 084 ng/mL, 维生素 B<sub>12</sub> 526.5 pmol/L, 叶酸大于 20 nmol/L, 甲状旁腺激素(PTH) 80.22 ng/L, 总胆红素(TBIL) 4.8  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素(DBIL) 2  $\mu\text{mol/L}$ , 间接胆红素(IBIL) 2.8  $\mu\text{mol/L}$ , 大便常规: 隐血试验(-), Coomb's 试验阴性。输血前检查阴性,自身抗体谱及抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阴性。胸腺 CT 无明显异常。骨髓穿刺检查: 骨髓增生活跃,其中粒系占 88.5%, 红系占 0.5%, 粒: 红 = 177.0 : 1.0, 粒系增生明显活跃,红系增生极度减低,成熟红细胞无明显异常。环片一周易见巨。核细胞,血小板易见,铁染

色: 外铁(+), 内铁未测(因内铁存在于幼红细胞,而骨髓中未见幼红细胞),疑为 PRCA。EPO 抗体检测(ELISA 法): 阳性。入院后即停用所有 EPO,并输血 1 600 mL, Hb 升至 98 g/L。2012 年 9 月 29 日开始口服泼尼松 40 mg, 每日 1 次顿服治疗,因患者拒绝使用细胞毒药物,未加用其他免疫抑制剂。但 1 周后(2012 年 10 月 4 日)再次复查 Hb 又降至 84 g/L, 两周后降至 61 g/L。泼尼松 2 周后开始减量,服用 2 个月停用,目前依靠间断输注红细胞维持治疗。

### 2 讨论

在 ESRD 患者中由 EPO 诱发的 PRCA 是一种极为少见而严重的不良反应<sup>[1]</sup>。自从 90 年代报道首例 EPO 相关 PRCA 的病例以来,其发病率在 2001 年达到高峰,主要集中在欧洲地区。随着使用途径的改变、EPO 产品的改进,其发病率已显著下降。EPO 抗体诱导的 PRCA 主要认为与以下因素相关。(1)皮下注射途径;(2)处方成分因素,如稳定剂成分由聚山梨醇酯 80 取代白蛋白,此稳定剂易在温度稍高的情况下,使 EPO 中的蛋白质成分变质,形成致病抗原。(3)其他因素,如含硅的预充注射器、注射器未包橡皮塞等。尽管如此,仍有静脉使用 EPO 3 个月后发现 PRCA 的罕见情况的报道<sup>[2]</sup>。也有皮下注射 EPO- $\beta$  及使用新型红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESA),如达依泊汀(darbepoetina)、HX575 后诱发 PRCA 的病例<sup>[3-4]</sup>。因此目前认为慢性肾脏病患者采用任何给药方式给予任何 EPO 制剂后,如出现以下情况:(1)Hb 以每周 5~10 g/L 的速度快速下降,或需要输红细胞维持 Hb 水平。(2)血小板和白细胞计数正常,且网织红细胞绝对计数小于  $10\,000/\mu\text{L}$ 。均应警惕 PRCA 发生的可能,需进一步做骨髓检查及 EPO 抗体确诊。

PRCA 是一种重症血液系统疾病,而由 EPO 抗体诱发的 PRCA 治疗更加困难。目前较常用的治疗除及时停用所有种类的 rHuEPO 外,应积极使用免疫抑制剂。首选方案为泼尼松( $1\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 环磷酰胺(50~100 mg/d),其次为环孢霉素 5~8 mg/kg/d,缓解率 87% vs. 67%,远远高于静脉

注射免疫球蛋白(11%)。有研究报道 47 例 PRCA 患者中,9 例未接受免疫抑制者无一例缓解,而使用者缓解率达到 78%<sup>[5]</sup>。Bennett 等<sup>[6]</sup>回顾了 170 例该类患者,发现接受免疫抑制剂治疗者其缓解率大大高于未接受者(57% vs. 2%,  $P < 0.01$ )。最近有学者发现多种免疫制剂(霉酚酸酯、环磷酰胺加甲基强的松龙)联合使用,可加速 PRCA 缓解<sup>[7]</sup>。但基于免疫抑制剂的毒副作用及部分患者不能耐受,也有单纯停用 EPO 或仅使用小剂量泼尼松(0.2 mg/kg)3 个月后获得缓解的少见病例的报道<sup>[8-9]</sup>。此外肾移植也被认为是治疗抗体诱导的 PRCA 的有效方法。Bennett 等<sup>[6]</sup>研究中也提到,19 例 PRCA 患者除 1 例外在接受肾移植后均迅速缓解,缓解率高达 95%。这可能与肾移植前后积极的免疫抑制治疗及肾移植术后移植肾分泌内源性 EPO 有关,因此有条件的患者应尽快行肾移植。

尽管如此,仍有患者在强有力免疫抑制剂治疗后持续存在严重贫血,需输血维持,这就涉及是否复用促红素的问题。由于造成 CKD 患者贫血的根本原因是 EPO 的缺乏,因此理论上可继续补充,但 EPO 抗体与多种 EPO 之间存在交叉反应,可能再次诱发抗体出现。为平衡两者之间的矛盾,有学者对 5 例 PRCA 在使用免疫抑制剂后仍存在严重贫血的患者,在 EPO 抗体滴度下降的前提下,试用静脉注射 EPO,均获缓解且血红蛋白达标<sup>[10]</sup>。Lim 等<sup>[11]</sup>也报道了一例 PRCA 患者,重新试用静脉注射红细胞受体激动剂 CERA 获得缓解且抗体逐渐消失。Lee 等<sup>[12]</sup>报道 1 例 PRCA 在免疫抑制剂无效,换用其他种类的 EPO- $\alpha$ 、EPO- $\beta$  无反应后试用新型 ESA Darbepoetin- $\alpha$  后获得缓解,与 08 年法国报道的 1 例患者相似<sup>[13]</sup>。这表明 EPO 抗体介导的 PRCA 患者,在免疫抑制剂治疗无效的情况下可试用其他种类的 ESA,并注意改变给药方式,但前提需常规监测 EPO 抗体滴度。极低甚至是难以检测的 EPO 抗体水平可能是再次试用 ESA 治疗成功的关键。

结合本病例,该患者的临床资料均符合 PRCA 的诊断,但在使用 EPO 后首次出现严重贫血时,未警惕 PRCA 的发生,而是改用并加大 EPO 用量。确诊后单纯加用泼尼松无明显缓解,与文献报道一致<sup>[6]</sup>。因此可动员该患加用其他免疫制剂,如患者不愿接受或难以耐受,可考虑减少泼尼松的剂量但适当延长用药时间。此外应监测 EPO 抗体滴度,待滴度下降后可尝试其他种类的 ESA,并改变给药途径,尽可能使患者摆脱输血。同时应加强广大肾内科医师对 EPO 致 PRCA 这一少见副作用的认识,对该类患者应高度警惕,及时诊治。

目前对于 rhuEPO 相关的 PRCA 准确的发病机制、最理想的治疗方法尚需进一步深入研究。而将来新型 ESA 如红细胞生成素拟肽、缺氧诱导因子稳定剂,甚至是 EPO 基因治疗等更加安全有效的药物可能将应用于临床,使更多的肾性贫血患者从中受益<sup>[14-15]</sup>。

#### 参考文献:

[1] 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(7):469-475.

[2] Shimizu H, Saitoh T, Ota F, et al. Pure red cell aplasia induced only intravenous administration of recombinant human erythropoietin[J]. *Acta Haematol*, 2011, 126(2): 114-118.

[3] Tanaka A, Tsukada J, Morimoto H, et al. Early onset of anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia

after commencement of subcutaneous administration of epoetin- $\beta$ [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2012, 53(1):110-112.

- [4] Horl Wh. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agent; an update to selection for anaemia of chronic kidney disease[J]. *Drugs*, 2013, 73(2):117-130.
- [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.
- [6] Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin; a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports(RADAR) Project[J]. *Blood*, 2005, 106(10):3343-3347.
- [7] Ruangkanhasetr P, Scrichaikul T, Supaporn T. Triple immunosuppressive therapy can accelerate the recovery of antibody-mediated pure red cell aplasia and allow successful concurrent resumption of erythropoietin[J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95 Suppl 5:S92-95.
- [8] Katagiri D, Shibata M, Katsuki T, et al. Antierythropoietin antibody-related pure red cell aplasia; successful remission with cessation of recombinant erythropoietin alone[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14(5):501-505.
- [9] Aoki k, Ono Y, Tabata S, et al. Successful treatment of anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia with low-dose prednisolone[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(2):272-274.
- [10] Praditpornsilpa K, Tiranathanakul K, Jootar S, et al. Rechallenge with intravenous recombinant human erythropoietin can be successful following the treatment of anti-recombinant erythropoietin associated pure red cell aplasia[J]. *Clin Nephrol*, 2014, 81(5):355-358.
- [11] Lim SK, Bee PC, Keng TC, et al. Resolution of epoetin-induced pure red cell aplasia 2 years later, successful rechallenge with continuous erythropoiesis receptor stimulator[J]. *Clin Nephrol*, 2013, 80(3):227-230.
- [12] Lee H, Yang J, Kim JW, et al. Improvement in erythropoiesis-stimulating agent-induced pure red-cell aplasia by introduction of darbepoetin- $\alpha$  when the anti-erythropoietin antibody titer declines spontaneously[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(11):1676-1679.
- [13] Beatrice Viron, Claire-Antoinette Dupuy, Amir Kolta, et al. Successful re-challenge with darbepoetin in a patient with rHu-EPO-induced pure red cell aplasia refractory to immunosuppressive drugs[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(7):2416-2418.
- [14] Macdougall IC. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(3):444-451.
- [15] Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(12):2151-2156.