

重组人红细胞生成素联合环孢素A 治疗获得性纯红细胞再生障碍的疗效与安全性

陈泽松 杨辰 陈苗 韩冰

中国医学科学院北京协和医学院、北京协和医院血液科 100730

通信作者:韩冰, Email: hanbing_li@sina.com.cn

基金项目:国家自然科学基金(81970106);北京市自然科学基金(7192168);中国医学科学院医学创新基金(2016-I2M-3-004);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(2019XK320047)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.11.011

Evaluation of the efficacy and safety of recombined human erythropoietin combined with cyclosporin A in the treatment of patients with pure red cell aplasia

Chen Zesong, Yang Chen, Chen Miao, Han Bing

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Han Bing, Email: hanbing_li@sina.com.cn

纯红细胞再生障碍(PRCA)是以骨髓红系造血衰竭为特征的疾病^[1]。原发性PRCA治疗包括免疫抑制剂和支持治疗^[2]。多种免疫抑制剂均可治疗PRCA,环孢素A(CsA)是一线选择,单药有效率为65%~87%^[3-4]。对症支持治疗包括输血、促造血、去铁治疗等。已有个案报道显示免疫抑制剂联合促造血药物,如雄激素、重组人红细胞生成素(rhEPO),能够使患者更早脱离输血依赖,更快达到疾病缓解^[5-7]。免疫抑制治疗起效前PRCA患者常有严重输血依赖,如能在治疗早期快速改善贫血可显著提高患者生活质量。本研究我们回顾性分析59例原发性PRCA患者的临床资料,比较了CsA单药和CsA+rhEPO治疗PRCA的疗效和安全性。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2015年1月至2020年1月我院确诊的142例获得性PRCA患者。纳入标准:①符合原发获得性PRCA诊断标准^[1];②18岁以上;③HGB<100 g/L;④接受免疫抑制剂治疗≥6个月且随访≥1年,疗效可评价;⑤签署知情同意书。排除标准:①治疗前C反应蛋白>20 mg/L或合并感染、肾功能异常、中重度系统性疾病;②接受过其他药物治疗,如糖皮质激素或其他免疫抑制剂;③数据不完整或患者不同意提供临床数据。最终纳入接受CsA±rhEPO治疗的原发获得性PRCA患者59例,其中CsA+rhEPO治疗(CsA+rhEPO组)患者44例,基线情况匹配、仅接受CsA单药治疗(CsA单药组)患者15例。

2. 治疗方案:CsA:3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,监测血药浓度维持谷浓度100~200 μg/L。有效(OR)者至少治疗18个月,

6个月内减量至停药。rhEPO:与CsA同时开始,10 000 U隔日1次皮下注射,直至疗效达完全缓解(CR),未达CR者rhEPO应用至少3个月。HGB<60 g/L时给予红细胞输注。随访期内所有患者均未接受去铁治疗。

3. 定义与疗效评估标准:HGB≤60 g/L定义为输血依赖。CR:HGB≥120 g/L(男性)或110 g/L(女性),骨髓造血恢复正常;部分缓解(PR):HGB较基线升高≥30 g/L,脱离输血,未达到CR;OR:CR+PR;无效(NR):输血依赖或HGB较基线升高<30 g/L。起效时间为开始治疗至达到OR的时间间隔。

4. 数据采集及随访:收集患者治疗前血常规、血生化、铁蛋白、免疫指标、病毒指标、骨髓活检、染色体核型、髓系肿瘤相关基因检测及必要的影像学检查等,除外其他贫血性疾病及可能的继发因素。记录治疗1、2、3、6、12个月及随访终点的症状、实验室检查及不良反应情况,详细记录患者疾病转化、转归等指标。随访截止时间为2020年12月。CsA+rhEPO组患者中位随访19(12~30)个月,CsA单药组患者中位随访23(16~30)个月。

5. 统计学处理:使用SPSS 25.0进行数据分析。连续变量采用独立样本 t 检验(服从正态分布)或Mann-Whitney U 检验(不服从正态分布)进行两组间比较;分类变量采用Fisher精确概率法进行差异性比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线临床特征:见表1,59例原发获得性PRCA患者中男31例,女28例,中位年龄58(49~70)岁。两组患者治

疗前各临床特征差异均无统计学意义。

2. 疗效分析: 两组患者总体疗效比较见表2。CsA+rhEPO组达到最佳疗效的中位时间显著短于CsA单药组[2(1~4)个月对3(3~6)个月, $z = -2.061, P = 0.045$], CsA+rhEPO组起效时间短于CsA单药组, 但差异无统计学意义[1(1~3)个月对3(2~3)个月, $z = -1.946, P = 0.066$]。CsA+rhEPO组输血依赖患者(22例)中位输血时间为1(1~3)个月CsA单药组(9例)中位输血时间为2(1~3)个月, 差异无统计学意义($z = -1.043, P = 0.379$)。

治疗后1个月, CsA+rhEPO组CR率显著高于CsA单药组(27.3%对0, $P = 0.026$), 两组PR率、OR率差异无统计学意义。治疗后2个月, CsA+rhEPO组CR率(40.9%对0, $P = 0.002$)、OR率(52.3%对20.0%, $P = 0.038$)均显著高于CsA单药组, PR率差异无统计学意义。治疗后3、6、12个月及随访终点, CsA+rhEPO组与CsA单药组在CR、PR、OR率上差异均无统计学意义。

3. 两组HGB水平比较: 不同治疗时间下两组患者平均HGB水平恢复情况见表3。治疗前两组平均HGB水平差异无统计学意义($P = 0.980$), 治疗1个月后rhEPO组显著高于对照组[(94.7±8.2)g/L对(80.4±10.0)g/L, $P = 0.026$]。治疗2、3、6、12个月及随访终点两组平均HGB水平差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

4. 不良反应: 治疗期间出现的药物相关不良事件见表4, 包括感染、肝损伤、肾损伤、齿龈增生及注射部位疼痛。CsA+rhEPO组涉及以上所有种类, 对照组仅出现感染、肝损伤、肾损伤。5例感染病例中4例为肺部感染, 经CsA减量联合抗感染治疗好转; 1例为肛周脓肿, 后放弃CsA治疗。其他不良反应经CsA减量或对症治疗均有所好转。在随访期内, 两组均未进展为骨髓增生异常综合征(MDS)/急性髓系白血病(AML)。

5. 随访结局: 随访终点全部患者总体的CR率为47.5%, OR率为62.7%, 复发率为22.2%(10/45)。在随访期内, 无一

表1 获得性纯红细胞再生障碍患者基线临床特征比较

临床特征	总体(59例)	CsA+rhEPO组(44例)	CsA单药组(15例)	P值
中位年龄[岁, M (范围)]	58(49~70)	64(53~69)	56(47~75)	0.767
性别(例, 女/男)	28/31	18/26	10/5	0.087
HGB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	65.2±4.0	65.2±4.9	65.1±7.4	0.980
输血依赖[例(%)] ^a	31(52.5)	22(50.0)	9(60.0)	0.561
Ret($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	12.7±1.7	13.0±2.1	11.7±2.7	0.503
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	22.3±3.0	23.2±3.7	19.5±5.3	0.296
血肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	77.2±6.0	77.1±7.1	77.5±12.7	0.955
铁蛋白[$\mu\text{g/L}$, M (范围)]	672(383~931)	638(377~902)	774(400~1161)	0.330
CsA治疗时间[月, M (范围)]	21(15~24)	22(15~24)	19(12~24)	0.504
rhEPO治疗时间[月, M (范围)]	NA	2.5(2~6)	NA	NA

注: CsA: 环孢素A; rhEPO: 重组人红细胞生成素; NA: 不适用。a: HGB ≤ 60 g/L定义为输血依赖

表2 不同治疗组纯红细胞再生障碍患者各时间下疗效比较[例数(%)]

组别	例数	治疗1个月			治疗2个月			治疗3个月		
		CR	PR	OR	CR	PR	OR	CR	PR	OR
CsA+rhEPO组	44	12(27.3)	6(13.6)	18(40.9)	18(40.9)	5(11.4)	23(52.3)	23(52.3)	7(15.9)	30(68.2)
CsA单药组	15	0(0.0)	2(13.3)	2(13.3)	0(0.0)	3(20.0)	3(20.0)	4(26.7)	5(33.3)	9(60.0)
P值		0.026	1.000	0.064	0.002	0.407	0.038	0.133	0.263	0.763
组别	例数	治疗6个月			治疗12个月			随访终点		
		CR	PR	OR	CR	PR	OR	CR	PR	OR
CsA+rhEPO组	44	26(59.1)	6(13.6)	32(72.7)	25(56.8)	9(20.5)	34(77.3)	21(47.7)	8(18.2)	29(65.9)
CsA单药组	15	7(46.7)	2(13.3)	9(60.0)	8(53.3)	1(6.7)	9(60.0)	7(46.7)	1(6.7)	8(53.3)
P值		0.549	1.000	0.517	1.000	0.426	0.312	1.000	0.424	0.537

注: CsA: 环孢素A; rhEPO: 重组人红细胞生成素; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; OR: 有效

表3 不同治疗组纯红细胞再生障碍患者血红蛋白水平比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗1个月	治疗2个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月	随访终点
CsA+rhEPO组	44	65.2±4.9	94.7±8.2	101.8±8.8	110.5±8.6	112.6±8.6	117.9±8.4	119.8±9.2
CsA单药组	15	65.1±7.4	80.4±10.0	90.3±9.7	101.1±18.4	105.2±15.7	113.6±16.0	114.9±20.3
P值		0.980	0.026	0.074	0.340	0.400	0.617	0.630

注: CsA: 环孢素A; rhEPO: 重组人红细胞生成素

表4 不同治疗组纯红细胞再生障碍患者不良反应比较 [例数(%)]

组别	例数	感染	肝损伤	肾损伤	齿龈增生
CsA+rhEPO	44	3(6.8)	3(6.8)	4(9.1)	2(4.5)
CsA单药	15	2(13.3)	2(13.3)	1(6.7)	0(0.0)
P值		0.593	0.593	1.000	1.000

注:CsA:环孢素A;rhEPO:重组人红细胞生成素

例病死亡。CsA+rhEPO组共有6例(17.6%)在治疗有效后复发:4例为CsA减量复发,经CsA加量或换用其他治疗后均再次缓解;1例为CsA减量复发,多种治疗后仍未缓解;1例CsA足量治疗时复发,重新评估后确诊为B细胞淋巴瘤,现原发病治疗中。CsA单药组共4例(36.3%)在治疗有效后复发:2例为CsA减量复发、1例为CsA停药复发,经CsA加量或换用其他治疗后均再次缓解;1例治疗1年出现肛周脓肿并放弃CsA治疗。两组患者复发率差异无统计学意义($P=0.228$)。

讨 论

EPO能够调控红系造血细胞存活、增殖、分化、成熟,促进骨髓造血^[8]。其通过与骨髓红系祖细胞表面EPO受体结合,激活相关信号通路发挥作用^[9]。rhEPO与内源性EPO生物活性相当,已被广泛应用于多种贫血及骨髓衰竭性疾病的治疗中^[8,10]。

PRCA是以骨髓红系造血衰竭为主要特征性疾病,目前多认为其发病机制与免疫异常相关^[11]。以CsA为主的免疫抑制治疗是临床常用疗法,缓解率较高^[1-2,12]。然而CsA起效时间长,通常需要数月不等^[13],起效前患者常受重度贫血困扰,表现为严重输血依赖。缩短起效时间,使PRCA患者更早脱离输血依赖,可能改善其生活质量。

已有个案报道称,CsA联合rhEPO能够缩短起效时间、减少输血量、提高生存质量^[5-6,14]。但由于疾病罕见、治疗方案多样,难以进行基线匹配且治疗较为统一的对照研究,目前国内外尚无探索EPO疗效的大样本研究。为进一步探究CsA联合rhEPO治疗方案的可行性,我们回顾性分析了CsA+rhEPO治疗获得性PRCA患者的临床数据,并与基线相近的同期使用CsA单药治疗患者的临床数据进行对比。虽然例数有限,但依然为目前样本量最大、随访时间较长且数据较为完整的对照研究。

相较于CsA单药组,CsA+rhEPO组患者达到最佳疗效所需时间显著缩短。在治疗早期,CsA+rhEPO组患者的CR率、OR率和平均HGB水平优于对照组。随治疗时间延长,CsA效果逐步显现,同时多数患者停用rhEPO,两组在CR、PR、OR率及平均HGB水平上的差异逐渐消失。提示CsA联合rhEPO治疗能够在短时间内提高患者HGB水平,加速疾病缓解,使患者尽快脱离输血,从而改善生活质量。在治疗起效后,停止rhEPO治疗并不会影响远期疗效。此外,疾

病快速缓解有助于减少输血量,降低输血风险,提高患者治疗疾病的信心和依从性。

不良反应方面,除注射部位疼痛外,其他不良反应均与CsA相关性较大,联用rhEPO并未明显增加不良反应发生率。需要注意的是,长期应用rhEPO可介导机体产生抗EPO抗体,继发PRCA^[15-16]。目前认为该效应与佐剂和注射器相关^[15,17],改进后的剂型已很少导致PRCA的发生^[18]。本研究中大部分患者rhEPO治疗时间较短,未见相关不良反应。原发性PRCA是良性疾病,发生MDS/AML转化很少,本研究也未发现联用rhEPO增加上述克隆演变的作用。

由于PRCA发病率低,相当数量的患者为继发性,治疗方案也存在差异,本研究总体例数偏少。此外,很多患者并未在治疗开始前检测血清EPO水平,因此在可能影响rhEPO疗效因素方面,我们无法得出可靠结论。尽管如此,本研究进一步证实,CsA联合rhEPO治疗可能给PRCA患者带来更多益处。未来需要设计良好的、更大样本量的前瞻对照研究将得出更可靠的结论。

本回顾性研究发现,与CsA单药相比,CsA联合rhEPO方案在治疗第1、2个月具有更高的缓解率,平均HGB水平上升更为明显,且未明显增加不良事件发生率。因此,PRCA患者在开始CsA治疗的同时启动rhEPO治疗,可能使患者更早脱离贫血而获益。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(3):177-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.001.
- [2] Means RT Jr. Pure red cell aplasia[J]. Blood, 2016, 128(21):2504-2509. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717140.
- [3] Fu R, Zhang T, Liu B, et al. The clinical characteristics and therapy response of patients with acquired pure red cell aplasia[J]. Hematology, 2018, 23(9):639-645. DOI: 10.1080/10245332.2018.1470068.
- [4] Long Z, Yu F, Du Y, et al. Successful treatment of refractory/relapsed acquired pure red cell aplasia with sirolimus[J]. Ann Hematol, 2018, 97(11):2047-2054. DOI: 10.1007/s00277-018-3431-5.
- [5] 张涛, 孙秉中, 白庆成. 环孢素A联合红细胞生成素治疗纯红细胞再生障碍性贫血二例[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(4):224. DOI: 10.3760/j.issn.0253-2727.2000.04.026.
- [6] 李烽, 杨瑞芬, 周明宣. 环孢素A联合促红细胞生成素治疗纯红细胞再生障碍性贫血3例报告[J]. 福建医药杂志, 2009, 31(3):45-46. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2009.03.029.
- [7] Lippman SM, Durie BG, Garewal HS, et al. Efficacy of danazol in pure red cell aplasia[J]. Am J Hematol, 1986, 23(4):373-379. DOI: 10.1002/ajh.2830230409.
- [8] 中华医学会血液学分会红细胞学组. 重组人促红细胞生成素治疗骨髓衰竭性疾病贫血专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42):3396-3400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.

- 42.004.
- [9] Bunn HF. Erythropoietin [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(3):a011619. DOI: 10.1101/cshperspect.a011619.
- [10] 张梦露, 陈婉淑, 韩冰. 重组人血小板生成素对非重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (8): 637- 642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2020.08.004.
- [11] Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment [J]. Br J Haematol, 2008, 142(4):505-514. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x.
- [12] Fujishima N, Sawada K, Hirokawa M, et al. Long-term responses and outcomes following immunosuppressive therapy in large granular lymphocyte leukemia-associated pure red cell aplasia: a Nationwide Cohort Study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group [J]. Haematologica, 2008, 93 (10):1555- 1559. DOI: 10.3324/haematol.12871.
- [13] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group [J]. Br J Haematol, 2015, 169(6):879- 886. DOI: 10.1111/bjh.13376.
- [14] Orbach H, Ben- Yehuda A, Ben- Yehuda D, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus with erythropoietin [J]. J Rheumatol, 1995, 22 (11):2166-2169.
- [15] Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy [J]. N Engl J Med, 2004, 351 (14): 1403-1408. DOI: 10.1056/NEJMoa040528.
- [16] Macdougall IC. Epoetin-induced pure red cell aplasia: diagnosis and treatment [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007, 16 (6): 585-588. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3282f0c4bf.
- [17] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (04)16302-2.
- [18] Macdougall IC, Casadevall N, Locatelli F, et al. Incidence of erythropoietin antibody- mediated pure red cell aplasia: the Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS) [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30 (3):451- 460. DOI: 10.1093/ndt/gfu297.

(收稿日期:2021-01-06)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

2021 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性 T 淋巴细胞 Th 细胞	半乳甘露聚糖检测 GM 试验
红细胞计数 RBC	调节性 T 淋巴细胞 Treg 细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 细胞	噻唑蓝实验 MTT 实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK 细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量 PCR RQ-PCR	移植植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC 曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子- κ B NF- κ B	(1,3)- β -D 葡聚糖检测 G 试验	

本刊编辑部