

阵发性睡眠性血红蛋白尿症合并缺铁性贫血患者补铁治疗疗效及安全性评价

彭广新 张莉 杨文睿 井丽萍 周康 李洋 叶蕾 李园 李建平 樊慧慧
赵馨 杨洋 张凤奎

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:张凤奎,Email:zhfk@hotmail.com

【摘要】 目的 分析阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)合并缺铁性贫血(IDA)患者补铁治疗的疗效及安全性。方法 回顾性分析2011年11月至2018年8月连续收治的48例PNH合并IDA患者,男29例、女19例,中位年龄32(1~62)岁。评估口服/静脉补铁治疗的疗效及安全性。结果 48例PNH合并IDA患者中,30例仅口服补铁治疗,18例接受静脉补铁治疗(12例初始即静脉补铁治疗,6例口服补铁治疗无效后再应用静脉补铁治疗)。48例患者中位粒细胞PNH克隆大小为90.2%(38.5%~99.9%)、红细胞PNH克隆大小为69.7%(27.6%~98.1%)。30例口服补铁治疗患者中,56%(20/36)获得血液学反应,HGB较基线中位升高为21(10~52)g/L。18例静脉补铁治疗患者16例(89%)获得血液学反应,其中6例口服补铁治疗未获血液学反应者,静脉补铁治疗后5例获得血液学反应。补铁治疗后患者血清LDH水平明显增高,尿色加深,余不良反应轻微,未发生血栓并发症及药物相关的严重不良反应。结论 PNH合并IDA患者经补铁治疗可有效提高HGB水平;口服补铁治疗疗效不佳时,静脉补铁治疗仍可作为有效治疗措施;补铁治疗合并铁缺乏经典型PNH不良反应轻微。

【关键词】 阵发性睡眠性血红蛋白尿症; 缺铁性贫血

基金项目: 血液系统疾病新药临床评价技术平台建设项目(2017ZX09304024)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.010

Evaluation of the efficacy and safety of iron therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated with iron deficiency anemia

Peng Guangxin, Zhang Li, Yang Wenrui, Jing Liping, Zhou Kang, Li Yang, Ye Lei, Li Yuan, Li Jianping, Fan Huihui, Zhao Xin, Yang Yang, Zhang Fengkui

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Fengkui, Email: zhfk@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of iron supplement in patients who have paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with iron deficiency. **Methods** We performed analyses on the clinical data of 48 patients who accepted oral and/or intravenous iron treatment. Forty-eight consecutive PNH patients with iron deficiency who visited our hospital between November 2011 and August 2018 were enrolled in the study. **Results** Total 30 patients received oral iron; 18 patients received intravenous iron supplements, including 6 who did not respond to oral iron. The median PNH clone size was 90.2% (38.5% - 99.9%) in the granulocytes and 69.7% (27.6% - 98.1%) in the red blood cells. The response rate was 56% (20/36) in patients who received oral iron, and the hemoglobin concentration increased 21 (10 - 52) g/L compared to that at baseline. Sixteen out of eighteen (89%) patients responded to intravenous iron; 6 patients who did not respond to oral iron received intravenous iron, and the hemoglobin level of 5 patients increased. Patients exhibited increased LDH levels and deepen urine after iron supplementation; however, no severe adverse events, such as thrombosis and iron-related adverse effects, were noted. **Conclusion** Iron treatment is safe and effective in increasing the hemoglobin level in PNH patients with iron deficiency; those who did not respond to oral iron could benefit from intravenous iron supplement.

【Key words】 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Iron deficiency anemia

Fund program: Clinical Evaluation Technology Platform for New Drugs for Blood System Diseases (2017ZX09304024)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.010

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是获得性造血干/祖细胞PIG-A基因突变所致的克隆性疾病,其临床以慢性持续性血管内溶血阵发性加重、高风险血栓形成和骨髓衰竭为主要特征^[1]。长期慢性血管内溶血导致HGB和(或)含铁血黄素持续性随尿液排出,可致机体铁缺乏,从而进一步加重PNH患者贫血程度。我中心既往研究显示经典PNH患者铁缺乏发生率达76.3%^[2]。目前,PNH合并铁缺乏是否补铁治疗一直存有争议,铁剂可改善HGB水平,但可加重溶血相关不良反应。因此,我们对近年我院收治的PNH合并缺铁性贫血(IDA)患者补铁治疗的疗效及安全性进行评估如下。

病例与方法

一、病例

纳入2011年11月至2018年8月就诊于我院并明确诊断的经典PNH合并IDA患者48例。全部患者开始治疗前1个月未曾输血支持治疗,且接受至少1个月口服或静脉补铁治疗。其中30例仅口服补铁治疗,18例接受静脉补铁治疗(12例初始即静脉补铁治疗,6例口服补铁治疗无效后再应用静脉补铁治疗)。经典型PNH诊断参照文献[3-4]标准。IDA定义为HGB<120 g/L且血清铁蛋白<30 μg/L,伴或不伴血清铁减低、总铁结合力升高及铁饱和度降低。除外合并叶酸、维生素B₁₂等其他造血原料缺乏患者。

二、治疗方法及疗效标准

1. 补铁治疗方案:口服补铁:右旋糖酐铁25 mg,每日3次,连续应用至少1个月;静脉补铁:蔗糖铁注射液(每支100 mg/5 ml),首次100 mg,此后每次200 mg,加入100 ml生理盐水中静脉滴注,隔日1次,按照药品说明书公式计算补铁总量。

补铁总量(mg) = 体重(kg) × [150 g/L(男)或140 g/L(女) - 目前HGB(g/L)] × 0.24 + 500(mg)

2. 疗效判定标准:补铁治疗1个月进行疗效评价。HGB水平较治疗前升高≥10 g/L评定为获得血液学反应。HGB无升高或升高未达上述标准者为补铁治疗无效;开始补铁治疗后患者再接受红细胞输注支持治疗者也评定为无效。

3. 不良反应监测:铁剂本身药物不良反应:如

口服铁剂导致不可耐受的胃肠道反应、口腔金属异味、便秘;输注相关反应:静脉铁剂输注导致的严重过敏反应、血管炎、溶血加重和血栓事件等。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。独立样本的组间比较,连续变量采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验,分类变量采用精确概率法;补铁治疗前后的组间比较,应用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者基线临床特征

48例PNH合并IDA患者中,男29例、女19例,中位年龄32(12~62)岁;红细胞PNH克隆中位数为69.7%(27.6%~98.1%),粒细胞PNH克隆中位数为90.2%(38.5%~99.9%);初诊中位HGB为72(44~113)g/L;初诊中位血清铁蛋白(SF)为11.8(5.2~29.9)μg/L。口服补铁组与静脉补铁组患者基线临床特征比较见表1。

二、血液学反应

全部48例PNH合并IDA患者补铁治疗后36例获得血液学反应,总有效率为75.0%。

30例口服补铁治疗患者中,治疗1个月中位HGB为91(75,107)g/L,较治疗前的72(64,84)g/L明显升高($t = -7.725, P < 0.001$),中位HGB升高值为21(10~52)g/L;20例(56%)患者治疗1个月HGB至少升高10 g/L,获得血液学反应。20例获得血液学反应患者补铁治疗后中位MCHC为301(295,312)g/L,较治疗前的284(273,299)g/L明显升高($t = 4.098, P = 0.001$)。

18例静脉补铁治疗患者中,总血液学反应率为88.9%(16/18)。其中,12例初始接受静脉补铁治疗患者,11例获得血液学反应;6例口服补铁治疗未获得血液学反应而接受静脉补铁治疗,5例获得血液学反应(图1)。18例静脉补铁治疗患者治疗前后中位HGB、中位MCHC分别为66(57,70)g/L对89(73,96)g/L、278(272,298)g/L对303(292,308)g/L,治疗后HGB、MCHC均提高。

三、铁代谢参数变化

20例口服补铁治疗获得血液学反应患者中

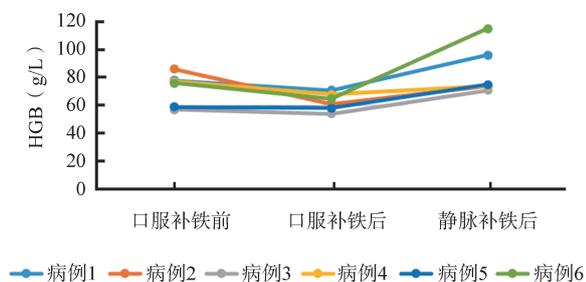


图1 6例口服补铁无效患者静脉补铁后HGB变化

12例在1个月疗效评估时复查了铁代谢参数,中位SF为27.6(11.7~74.3)μg/L,较治疗前基线中位数的13.3(6.3~23.5)μg/L明显增加,SF中位增加0.65(-0.2~5.88)倍;转铁蛋白饱和度(ISAT)中位数为0.19(0.05~0.49),较治疗前基线ISAT中位数的0.07(0.03~0.15)明显增加,ISAT中位增加0.83(0~8.2)倍。

静脉补铁治疗获得血液学反应患者中8例在1个月疗效评估时复查了SF,中位数为234.14(13.82~377.5)μg/L较治疗前基线的11.6(5.7~29.9)μg/L明显增加,SF中位增加26.32(5.68~55.77)倍;ISAT中位数为0.53(0.23~0.83),较治疗前基线ISAT的0.07(0.04~0.15)明显增加,ISAT中位增加6.49(2.64~14.8)倍。

四、补铁治疗对PNH克隆大小的影响

共19例患者在补铁治疗前后检测了PNH克隆,补铁治疗1个月后PNH红系克隆中位数为79.1%(61.3%,87.3%),明显高于治疗前的69.2%

(52.8%,86.8%)($t=2.555, P=0.020$);治疗后PNH粒系克隆中位数为93.2%(85.0%,98.8%),与治疗前的95.2%(86.1%,97.7%)比较差异无统计学意义($t=-0.960, P=0.350$)。

五、补铁治疗对LDH及总胆红素(TBIL)的影响

共24例患者补铁治疗后检测了血清LDH及TBIL水平,补铁治疗1个月后中位LDH为2123(1402,3009)U/L,较治疗前的1575(1298,1891)U/L明显升高($t=3.274, P=0.003$);获得血液学反应的18例患者补铁治疗1个月后中位LDH为2502(1555,3424)U/L,较治疗前的1631(1426,1982)U/L明显升高($t=3.133, P=0.006$)。补铁治疗1个月后中位TBIL为29.0(20.6,39.6)μmol/L,与治疗前的25.7(17.9,34.3)μmol/L比较差异无统计学意义($t=1.921, P=0.067$)。

六、不良反应

全部48例患者中,28例(58.3%)诉尿色较前加深。口服补铁治疗患者中,5例(13.9%)感轻微上腹不适,无恶心、呕吐、腹部烧灼感、便秘及腹泻,无一例因不良反应而停药。18例静脉补铁治疗患者中2例(11.1%)出现输注侧上肢胀满不适,输注结束后缓解;无一例发生过敏反应及静脉炎。补铁过程中均未出现新发血栓事件。24例患者进行了血肌酐及尿素氮监测,治疗后血肌酐较治疗前降低[60.6(48.5,70.8)μmol/L对62.0(50.2,77.5)μmol/L, $t=-2.645, P=0.014$],而尿素氮治疗前后差异无统计学意义[4.5(3.9,5.1)mmol/L对4.7(4.0,5.7)mmol/L, $t=-1.337, P=0.194$]。

表1 阵发性血红蛋白尿症合并铁缺乏患者口服与静脉补铁组基线临床特征比较

基线临床特征	口服补铁组(30例)	静脉补铁组(18例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	18/12	11/7		1.000
中位年龄(岁)	35(23, 42)	32(27, 54)	-0.170	0.865
中位WBC($\times 10^9/L$)	4.42(3.79, 6.41)	4.37(3.49, 5.34)	-0.192	0.848
中位HGB(g/L)	72(64, 84)	66(57, 70)	-3.601	<0.001
中位PLT($\times 10^9/L$)	244(168, 284)	184(134, 301)	-0.724	0.469
中位ARC($\times 10^9/L$)	181.9(152.5, 221.5)	176.9(120.9, 276.9)	-0.170	0.865
中位MCV(fl)	89.8(83.2, 95.6)	98.6(87.6, 103.7)	-2.108	0.035
中位MCHC(g/L)	284(273, 299)	278(272, 298)	-0.757	0.449
中位SF(μg/L)	12.0(8.4, 15.6)	11.4(6.4, 17.0)	-1.106	0.915
中位血清铁(μmol/L)	4.52(3.46, 5.66)	5.28(4.02, 5.52)	-0.990	0.332
中位转铁蛋白饱和度	0.06(0.05, 0.07)	0.07(0.06, 0.11)	-1.576	0.115
中位红细胞PNH克隆(%)	72.9(52.0, 87.3)	62.8(50.9, 84.7)	-0.085	0.932
中位粒细胞PNH克隆(%)	95.4(85.8, 98.0)	96.5(86.4, 98.6)	-1.044	0.297
中位LDH(U/L)	1561(1269, 1834)	1830(1323, 2209)	-1.107	0.268
中位TBIL(μmol/L)	23.1(16.2, 30.8)	32.4(24.3, 52.6)	-2.119	0.034

注:ARC:网织红细胞绝对值计数;MCV:平均红细胞体积;MCHC:平均血红蛋白浓度;SF:血清铁蛋白;LDH:乳酸脱氢酶;TBIL:总胆红素

讨 论

贫血是影响PNH患者生活质量的最常见和最重要因素,长时间大量血管内溶血机体自尿液丢失铁增多,以致除溶血外尚附加缺铁性红细胞生成异常,进一步加重贫血^[5-6]。我们前期研究显示,经典型PNH患者血清铁调素水平显著减低^[7]。对于PNH合并IDA患者,目前理想的治疗方法应该是首先阻断溶血的发生,继之再补铁治疗^[8]。我们的研究显示,对于无条件获得补体抑制剂并有效控制血管内溶血的患者,补铁治疗仍能够改善或纠正贫血,75%获得血液学反应。

我们比较补铁治疗前基线与治疗后1个月患者外周血粒细胞PNH克隆大小无差异,表明补铁治疗并不增加PNH造血克隆的大小。补铁治疗后红细胞PNH克隆较治疗前增大,推测可能是骨髓造血铁限制性红细胞生成异常改善,外周血新生红细胞构成比增高,而后者能更好耐受补体活化攻击所致。

PNH合并IDA补铁治疗的最大顾虑是其可能加重溶血,这也是此类患者是否需要补铁治疗争议的焦点。Mengel等^[9]报告4例PNH合并缺铁患者进行补铁治疗,在第3~7天均出现溶血症状加重,推测与补铁治疗增加铁离子氧化反应直接相关。Rosse等^[10]也观察到静脉补铁治疗合并铁缺乏PNH患者发生溶血加重现象,溶血加重程度与网织红细胞升高程度相关,并且补铁治疗后患者HGB并未因溶血加重而降低,相反贫血改善。因而认为,补铁治疗所致的溶血加重并非补铁直接引起,而是造血原料补充后骨髓红细胞生成增加,外周血补体敏感的红细胞绝对数量增加所致。我们的结果同样显示补铁治疗后PNH合并IDA患者溶血较前加重,LDH水平明显增高,支持补铁治疗增加包括PNH克隆在内的红细胞生成,间接加重溶血。

红细胞破坏增多、溶血加重,相关并发症发生率也随之升高,因而短时间大剂量静脉补铁可能并非合适的治疗选择^[11]。本组补铁治疗的患者除尿色加深外,并未观察到平滑肌痉挛和新发血栓事件等严重并发症,这可能与患者样本数较小、随访观察时间较短,以及采用口服和分次小剂量静脉补铁治疗方法有关。

我们的研究显示分次小剂量静脉补铁血液学反应率和HGB升高幅度优于口服补铁,而不良反应和溶血加重无明显差异。开始治疗后1个月,分次静脉小剂量补铁患者中位SF为234.14 $\mu\text{g/L}$ 较治疗

前增加26.32倍,明显高于口服补铁的27.6(11.7~74.3) $\mu\text{g/L}$ 和0.65倍,表明静脉补铁较口服补铁疗效更佳,停止补铁治疗后或可维持更长血液学反应时间。6例口服补铁无效者改用静脉补铁5例获得血液学反应,提示部分患者口服补铁治疗不能补偿继续的尿液铁丢失,也支持应采用静脉途径补铁治疗。

本研究结果显示,即使在缺乏理想的阻断血管内溶血发生条件下,PNH合并IDA患者补铁治疗也能够提高HGB水平以改善贫血;补铁治疗可间接加重患者溶血,而溶血相关并发症不明显增加;分次小剂量静脉补铁治疗较口服补铁治疗疗效更好。

参 考 文 献

- [1] 付蓉. 我如何诊治阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(11): 887-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.002.
- [2] Peng G, Yang W, Jing L, et al. Iron Deficiency in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Cross-Sectional Survey from a Single Institution in China[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:7256-7263. DOI: 10.12659/MSM.910614.
- [3] Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 2005, 106(12):3699-3709. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科技出版社, 2007: 6-9.
- [5] Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood, 2009, 113(26):6522-6527. DOI: 10.1182/blood-2009-03-195966.
- [6] Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside[J]. Clin Transl Sci, 2011, 4(3):219-224. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2011.00262.x.
- [7] 王艳生, 姚宏静, 薄丽津, 等. 铁调素在经典型阵发性睡眠性血红蛋白尿症中的表达及影响因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(10): 818-821. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.004.
- [8] 孙莺心, 朱明清, 何广胜, 等. 七例以难治性缺铁性贫血为首发表现的阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者临床特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(1):69-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.01.018.
- [9] Mengel CE, Kann He JR, O'Malley BW. Increased hemolysis after intramuscular iron administration in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Report of six occurrences in four patients, and speculations on a possible mechanism[J]. Blood, 1965, 26:74-81.
- [10] Rosse WF, Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 1970, 36(5):559-565.
- [11] Hartmann RC, Jenkins DE Jr, McKee LC, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron [J]. Medicine (Baltimore), 1966, 45(5):331-363. DOI: 10.1097/00005792-196609000-00001.

(收稿日期:2020-04-24)

(本文编辑:刘爽)