

重组人促红细胞生成素治疗骨髓增生异常综合征贫血的疗效观察

麦迪乃·阿卜杜乃比, 石雨薇*

新疆医科大学第二附属医院血液内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月19日

摘要

目的: 探讨重组人促红细胞生成素(rHuEPO)治疗不同水平内源性血清促红细胞生成素(sEPO)的骨髓增生异常综合征(MDS)患者贫血的临床疗效。方法: 收集2019年1月至2023年9月新疆医科大学第二附属医院血液科诊治的MDS合并贫血患者56例, 根据sEPO水平不同分为三组, 分别为sEPO < 100 IU/L组18人、sEPO 100~200 IU/L组20人和sEPO 200~500 IU/L组18人, 三组均给予rHuEPO治疗。比较三组治疗前、治疗4周后红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)及输血量的变化。结果: 治疗前三组组间血象及输血量水平差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 治疗后三组RBC、Hb、HCT均较前升高, 输血量较前显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后sEPO < 100 IU/L组RBC水平明显高于200~500 IU/L组的水平。结论: 对于sEPO水平低于500 IU/L的MDS贫血患者实施rHuEPO治疗均能改善患者贫血状态, 且sEPO水平偏低者临床疗效较好。

关键词

骨髓增生异常综合征, 内源性促红细胞生成素, 重组人促红细胞生成素

Therapeutic Effect of Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Anemia with Myelodysplastic Syndrome

Maidinai·Abudunaibi, Yuwei Shi*

The Hematology Department, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 19th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 麦迪乃·阿卜杜乃比, 石雨薇. 重组人促红细胞生成素治疗骨髓增生异常综合征贫血的疗效观察[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2966-2971. DOI: 10.12677/acm.2024.142420

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in the treatment of anemia in myelodysplastic syndrome (MDS) patients with different levels of endogenous serum erythropoietin (sEPO). **Methods:** A total of 56 patients with MDS complicated with anemia were collected from the Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2019 to September 2023. They were divided into three groups according to different sEPO levels, including 18 patients in sEPO < 100 IU/L group, 20 patients in sEPO 100~200 IU/L group and 18 patients in sEPO 200~500 IU/L group. All three groups were treated with rHuEPO. The changes of red blood cells (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (HCT) and blood transfusion volume were compared between the three groups before treatment and 4 weeks after treatment. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in blood image and blood transfusion volume among the three groups ($P > 0.05$). After treatment, RBC, Hb and HCT of the three groups were higher than before, and blood transfusion volume was significantly lower than before, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the levels of RBC in sEPO < 100 IU/L group were significantly higher than those in 200~500 IU/L group. **Conclusion:** For MDS patients with anemia with sEPO level lower than 500 IU/L, rHuEPO therapy can improve the anemia status of patients, and for those with low sEPO level has good clinical efficacy.

Keywords

Myelodysplastic Syndrome, Endogenous Erythropoietin, Recombinant Human Erythropoietin

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndromes, MDS)是一组具有异质临床表现的血液肿瘤疾病,超过三分之二的 MDS 患者诊断时存在贫血[1]。贫血作为 MDS 患者主要表现之一,其机制复杂,治疗比较困难。内源性血清促红细胞生成素(sEPO)在 MDS 贫血中的病理生理变化和重组人促红细胞生成素(rHuEPO)对这类疾病贫血的治疗价值[2],近十几年来逐渐受到临床血液学的高度关注。相关研究指出 rHuEPO 应用于 MDS 贫血患者具有很好的应用效果和安全性[2]。在此基础上本研究收集应用 rHuEPO 治疗不同 sEPO 水平的 MDS 贫血患者资料并探讨临床疗效,具体研究内容如下所述。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

病例选自 2019 年 1 月~2023 年 9 月在本院血液科住院及门诊长期随访的 56 例骨髓增生异常综合征患者,一般资料包括性别、年龄、血常规(RBC、Hb、红细胞压积(HCT)、白细胞(WBC)以及血小板(PLT))、IPSS 评分及危险度分组, rHuEPO 治疗前的红细胞输血量(单位)。按 sEPO 水平分为三组,即: sEPO < 100 IU/L 组 18 人(男性 10 名、女性 8 名,年龄在 41~82 岁)、sEPO 100~200 IU/L 组 20 人(男性 11 名、女性 9 名,年龄在 55~81 岁)和 sEPO 200~500 IU/L 组 18 人(男性 9 名、女性 9 名,年龄在 49~82 岁)。三组一般资料比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$),说明不同 sEPO 水平组间一般资料水平一致,具有可比性,

如表 1。

2.2. 病例

入选病例均为确诊的骨髓增生异常综合征, 采用 WHO2016 年修订的诊断标准:

1) MDS 诊断必要条件: ① 持续一系或多系血细胞减少, Hb < 110 g/L、中性粒细胞绝对值计数 < $1.5 \times 10^9/L$ 、PLT < $100 \times 10^9/L$; ② 排除其他导致血细胞减少和发育异常的造血及非造血系统疾病。

2) 确定标准条件: ① 骨髓涂片中红细胞系、中性粒细胞系或巨核细胞系中发育异常的细胞比例 $\geq 10\%$; ② 环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例 $\geq 15\%$; ③ 骨髓涂片中原始细胞占 5%~19%; ④ 典型的染色体异常(FISH 检测)。

2.3. 治疗方法

三组患者采用阿扎胞苷为基础的化疗方案, 在此基础上三组均采用重组人促红细胞生成素治疗, rHuEPO 150 U/kg, 皮下注射, 每周 3 次, 连续用药 4 周以上, (国药准字 S20113007, 科兴生物制药股份有限公司生产), 1 万 U 为国产药物(商品名: 依普定), 如果治疗期间患者血红蛋白值低于 60 g/L 或患者心肺功能不全及明显贫血症状, 向患者输入红细胞治疗, 对治疗期间的输血量进行详细记录。

2.4. 观察指标

治疗前后查每周血常规, 两周查肝肾功能。治疗期间测血压、体温, 记录治疗前后患者 RBC、Hb、HCT 变化数, 输红细胞数和量, 并进行统计分析, 比较三组间差异, 观察用药后患者是否出现各种副反应。

2.5. 评价标准

临床指标: 本研究对治疗前后两组患者红细胞计数、血红蛋白值、红细胞压积值和平均输血量等临床指标进行统计对比[3]。

治疗效果评价: 其中有效是指经治疗后血红蛋白值超过 110 g/L 或血红蛋白值上升幅度超过 20 g/L, 并且患者的贫血症状得到有效缓解, 患者不需要进一步输血或患者的输血量下降超过 50%; 无效是指经治疗后患者贫血症状无有效缓解, 血红蛋白值上升幅度不足 20 g/L, 患者依旧依赖输血治疗, 输血量没有减少甚至提高[3]。

2.6. 统计学方法

数据采用 SPSS21.0 软件进行分析, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 配对组间比较采用配对样本 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 事后两两比较采用 LSD 法分析; 计数资料采用 n(%) 表示, 组间比较采用卡方分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 不同 sEPO 水平组间一般资料的比较(表 1)

Table 1. Comparison of general data between different sEPO level groups

表 1. 不同 sEPO 水平组间一般资料的比较

	sEPO 分组			X ² /t	P
	<100 (IU/L)	100~200 (IU/L)	200~500 (IU/L)		
性别				0.137	0.934
男	10(55.6)	11(55)	9(50)		

续表

女	8 (44.4)	9 (45)	9 (50)		
年龄(岁)	63.5 ± 9.45	65.2 ± 5.93	65.11 ± 9.89	0.232	0.794
RBC (×10 ¹² /L)	2.48 ± 0.83	2.24 ± 0.75	2.35 ± 0.78	0.452	0.639
Hb (g/L)	58.61 ± 11.8	62.9 ± 10.21	64.5 ± 9.64	1.499	0.233
HCT	0.19 ± 0.06	0.22 ± 0.05	0.21 ± 0.06	1.072	0.349
WBC (×10 ⁹ /L)	5.21 ± 2.15	5.61 ± 2.31	5.53 ± 2.09	0.179	0.836
PLT (×10 ⁹ /L)	145 ± 61.65	145.65 ± 57.38	162.61 ± 56.47	0.533	0.59
危险度				0.957	0.328
低危	7 (38.9)	4 (20)	2 (11.1)		
中危-1	8 (44.4)	13 (65)	13 (72.2)		
中危-2	1 (5.6)	1 (5)	1 (5.6)		
高危	2 (11.1)	2 (10)	2 (11.1)		
输血量(单位)	4.78 ± 2.92	4.8 ± 3.4	5.56 ± 3.03	0.365	0.696

注: 比较采用卡方检验、单因素方差分析。

由上表可知, 经卡方检验、单因素方差分析对不同 sEPO 水平组间一般资料的比较结果显示, 差异均不具有统计学意义($P > 0.05$), 说明不同 sEPO 水平组间一般资料水平一致, 具有可比性。

3.2. rHuEPO 治疗 4 周对 RBC、Hb、HCT 的影响比较(表 2)

Table 2. Comparison of RBC, Hb, HCT before and after treatment among groups with different sEPO levels

表 2. 不同 sEPO 水平组间 RBC、Hb、HCT 治疗前后的比较

sEPO (IU/L)	患者人数 /人	RBC (×10 ¹² /L)		Hb (g/L)		HCT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
<100	18	2.48 ± 0.83	4.15 ± 1.56*	58.61 ± 11.8	86.22 ± 14.12*	0.19 ± 0.06	0.29 ± 0.06*
100~200	20	2.24 ± 0.75	3.35 ± 0.79*	62.9 ± 10.21	87.50 ± 16.76*	0.22 ± 0.05	0.31 ± 0.08*
200~500	18	2.35 ± 0.78	3.26 ± 0.83*#	64.5 ± 9.64	85.67 ± 16.91*	0.21 ± 0.06	0.31 ± 0.07*
F		0.452	3.511	1.499	0.066	1.072	0.408
P		0.639	0.037	0.233	0.936	0.349	0.667

注: 比较采用单因素方差分析、配对 t 检验; 两两组间采用 LSD 法分析, *表示与治疗前比较 $P < 0.05$, #表示与<100 组比较 $P < 0.05$ 。

经单因素方差分析对治疗后不同组间 RBC 比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且 sEPO < 100 IU/L 组 RBC 水平要明显高于 200~500 IU/L 组的水平; 经单因素方差分析对治疗后不同组间 Hb、HCT 比较, 差异均不具有统计学意义($P > 0.05$), 说明治疗后不同 sEPO 水平组间 Hb、HCT 水平一致。经配对 t 检验对不同组间 RBC、Hb、HCT 治疗前后比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 说明 RBC、Hb、HCT 水平经治疗后三组均明显好于治疗前水平, 显著增高, 但治疗后 sEPO < 100 IU/L 组的 RBC 水平明显高于 200~500 IU/L 组水平。

3.3. rHuEPO 治疗 4 周对患者输血量的影响比较(表 3)

经单因素方差分析对治疗后不同组间输血比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。经配对 t 检验对

不同组间输血治疗前后比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 说不同组间输血水平经治疗后均明显好于治疗前水平, 显著降低, 且治疗后不同组的输血水平基本一致。治疗效果相当。

Table 3. Comparison between groups with different sEPO levels before and after transfusion
表 3. 不同 sEPO 水平组间输血治疗前后的比较

sEPO (IU/L)	患者人数/人	输血(单位)		t	P
		治疗前	治疗 2 周后		
<100	18	4.78 ± 2.92	1.36 ± 1.90	7.013	<0.001
100~200	20	4.8 ± 3.4	2.03 ± 2.62	6.97	<0.001
200~500	18	5.56 ± 3.03	3 ± 3.47	6.668	<0.001
F		0.365	1.638		
P		0.696	0.204		

注: 比较采用单因素方差分析、配对 t 检验; 两两组间比较采用 LSD 法分析, *表示与治疗前比较 $P < 0.05$, #表示与 <100 组比较 $P < 0.05$ 。

3.4. rHuEPO 的副作用

治疗过程中仅有 1 名患者出现局部注射部位疼痛的不良症状, 经对症治疗不良症状消失。没有出现过敏、发热、癫痫样发作和高血压等不良症状。

4. 讨论

骨髓红系异常造血和红细胞生成减少是 MDS 早期的特征, 绝大多数 MDS 患者随着病情进展导致不同程度贫血[4]。贫血不仅影响患者的生活质量, 还影响患者的治疗及预后。据统计贫血患者 3 年死亡率是无贫血者的 2 倍[4]。输注红细胞是过去纠正恶性血液病相关贫血患者的主要治疗方式, 输血虽见效快, 但血源紧张, 且传播其他疾病的危险大, 而且反复长时间输注红细胞会出现严重的铁超载, 特别是在心脏和肝脏, 这可能会因心脏衰竭或肝硬化而降低患者的生存率[5] [6]。经研究发现, MDS 中无效的红细胞生成是由促红细胞生成素诱导的抗凋亡途径缺陷和促凋亡信号的刺激引起的[2]。促红细胞生成素又称红细胞刺激因子, 是一种糖蛋白, 它通过刺激干细胞前体来促进红细胞生成, 作为一种有丝分裂刺激因子和分化激素起作用, 很多研究表明其在恶性血液病贫血患者中有很好的临床疗效[7], 故近几年来广泛利用 rHuEPO 治疗恶性血液病相关贫血。

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) (2019)及 MDS 中国诊断及治疗指南[8]均推荐 rHuEPO 为 sEPO 水平 < 500 IU/L、伴有贫血症状的较低危 MDS 患者(5q-综合征除外)的首选治疗药物。rHuEPO 的推荐起始剂量为 30,000~40,000 U/周, 若使用 4 周后, 根据国际工作组(International Working Group, IWG)MDS 治疗反应标准无血液学反应者, 则可加量至 60,000~80,000 U/周[9]。

本研究结果显示, sEPO 水平 < 100 IU/L 组 18 例患者中 Hb 值升副 ≥ 20 g/L 有 14 例, 有效率 77%, 无效 4 例。sEPO 水平 100~200 IU/L 组 20 例患者中有效有 13 例, 有效率 65%, 无效 7 例。sEPO 水平 200~500 IU/L 组 18 例患者中有效有 10 例, 有效率 56%, 无效 8 例。<100 IU/L 组, 治疗前平均输血量约 5 U, 治疗后约 1.5 U, 且 12 例患者治疗后输血需要量下降超过 50%, 有 2 例患者治疗前后始终未输血, 4 例未达标。100~200 IU/组, 治疗前平均输血量约 5 U, 治疗后约 2 U, 且 11 例患者治疗后输血需要量下降超过 50%, 有 4 例患者治疗前后始终未输血, 5 例未达标。200~500 IU/L 组, 治疗前平均输血量约 5.5 U, 治疗后约 3 U, 且 13 例患者治疗后输血需要量下降超过 50%, 5 例未达标。治疗后患者 Hb 值和 RBC 数

值显著高于治疗前, 患者治疗后平均输血量显著低于治疗前, 说明 rHuEPO 在 MDS 贫血患者治疗中有明显治疗效果。我们按不同 sEPO 水平组间比较, 随着 sEPO 水平升高治疗有效率下降, 表明 sEPO 水平高的患者对 rHuEPO 来提升 Hb 作用较水平较低的组差一些, 因而仍需要大量红细胞输注。因此我们认为 rHuEPO 对 sEPO 水平高的 MDS 患者可能疗效不佳。而对于 sEPO 水平相对较低的低危 MDS 患者有较为肯定的升 Hb 作用, 并且起效较快, 可以显著减少 RBC 的输注量。并且 rHuEPO 治疗中仅有 1 名患者出现局部注射部位疼痛不良症状, 经对症治疗后不良症状消失。并且没有出现过敏、发热、癫痫样发作和高血压等不良症状。说明 rHuEPO 应用于恶性血液病贫血患者治疗, 具有较高的安全性。

目前认为应用 rHuEPO 治疗血液病相关贫血可能是替代输血的一个较好方法[7]。经研究指出, 对于体内低水平 EPO 的 MDS 患者应用 rHuEPO 进行治疗, 可以达到 Hb 快速补充[7]。总之, rHuEPO 对恶性血液病相关贫血的治疗是有效、安全的。它不仅能提高 Hb 水平, 为顺利完成化疗等治疗提供保障, 而且能减少异体输血量, 改善患者生活质量, 值得我们临床推广。

参考文献

- [1] Cazzolan, M. (2020) Myelodysplastic Syndromes. *England Journal of Medicine*, **383**, 1358-1374. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1904794>
- [2] Benjamin, S. and Judith, B. (2022) Erythropoietin Stimulating Agents. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [3] 汤丽云. 重组人促红细胞生成素在胃肠道肿瘤化疗相关性贫血中的应用[J]. 继续医学教育, 2018, 9(9): 143-145.
- [4] Stauder, R., Yu, G., Koinig, K.A., et al. (2018) Health-Related Quality of Life in Lower-Risk MDS Patients Compared with Age- and Sex-Matched Reference Populations: A European Leukemia Net Study. *Leukemia*, **32**, 1380-1392. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0089-x>
- [5] Stanworth, S.J., Killick, S., McQuilten, Z.K., et al. (2020) Red Cell Transfusion in Outpatients with Myelodysplastic Syndromes: A Feasibility and Exploratory Randomised Trial. *British Journal of Haematology*, **189**, 279-290. <https://doi.org/10.1111/bjh.16347>
- [6] Yang, S., Zhang, M.C., Leong, R., et al. (2022) Iron Chelation Therapy in Patients with Low- to Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Haematology*, **197**, e9-e11. <https://doi.org/10.1111/bjh.17998>
- [7] Tsiftoglou, A.S. (2021) Erythropoietin (EPO) as a Key Regulator of Erythropoiesis, Bone Remodeling and Endothelial Transdifferentiation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Implications in Regenerative Medicine. *Cells*, **10**, 2140. <https://doi.org/10.3390/cells10082140>
- [8] Léon, K., Grace, J., Valore, E.V., et al. (2014) Identification of Erythroferrone as an Erythroid Regulator of Iron Metabolism. *Nature Genetics*, **46**, 678-684. <https://doi.org/10.1038/ng.2996>
- [9] Aristoteles, G. (2017) Current Treatment Algorithm for the Management of Lower-Risk MDS. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, **2017**, 453-459. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.453>