

monly prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs on thyroid hormone measurements [J]. Am J Med, 1994, 96 (3):235.

[15] Fassbender WJ, Schluter S, Stracke H, et al. Thyroid function after iodine-containing contrast agent administration in coronary angiography: a prospective study of euthyroid patients [J]. Z Kardiol, 2001, 90(10):751.

[16] Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, et al. Mechanism of

the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1987, 65 (6):1259.

[17] Kayser L, Perrild H, Feldt-Rasmussen U, et al. The thyroid function and size in healthy man during 3 weeks treatment with beta-adrenoceptor-antagonists [J]. Horm Metab Res, 1991, 23 (1):35.

促红细胞生成素引起纯红细胞再生障碍性贫血

陈香美 冯全洲 (解放军总医院, 北京 100853)

摘要 近年,随着促红细胞生成素临床应用的增多,其引起纯红细胞再生障碍性贫血的报道有所增加,本文根据国外文献报道,探讨促红细胞生成素引起纯红细胞再生障碍性贫血发病机制,及其诊断、治疗和预防。

关键词 促红细胞生成素;纯红细胞再生障碍性贫血;不良反应

中图分类号: R973

文献标识码: A

文章编号: 1008-5734 (2004) 2-0095-02

促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO; 简称: 促红素) 在慢性肾脏疾病和非肾脏疾病所致贫血的治疗中起重要作用。但随着促红素应用的增多, 由其引起的并发症: 纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA; 简称: 纯红再障) 的报道也有所增加。促红素所致的纯红再障对免疫抑制剂的治疗反应欠佳, 需要长期输血维持。因此, 要警惕促红素应用过程中发生纯红再障的可能。

1 目前促红素引起纯红再障的发病情况

自 1993 年报道首例促红素引起纯红再障后^[1], 在促红素广泛应用的同时, 由其引起纯红再障的病例报道逐渐增加。1998 年前仅 4 例, 1998 年-2002 年 5 月已增至 108 例。2002 年 2 月 14 日《新英格兰医学杂志》^[2]、和美国有关报刊等均对促红素引起纯红再障情况进行了报道, 引起了医药界的重视。目前, 促红素引起纯红再障多数发生在欧洲, 在美国出现较少, 国内尚未见报道。关于其用药途径方面, 有报道认为促红素引起的纯红再障多数由皮下注射引起^[3]。

2 促红素引起纯红再障的机制

2.1 促红素的分子特性

根据来源, 促红素可分为内源性和外源性促红素。目前临床上所应用的促红素均属外源性促红

素 (本文所述引起纯红再障系指外源性促红素), 它是由人促红素基因经体外重组后在中国仓鼠卵巢细胞中表达而生成的。促红素的分子组成有两部分: 由 166 个氨基酸残基的多肽和多糖组成。不同类型促红素的氨基酸多肽都是一致的, 分子量为 18 235 Da, 由二硫键连接形成 4 个稳定的 α 螺旋结构, 这种空间构象对维持促红素的生物活性是必须的; 多糖部分对维持促红素在体内的生物活性也是必须的, 天然和重组促红素脱糖基后在体外仍有很强的生物活性, 但在体内却失去了活性。根据多糖部分的差异, 促红素分为 α 和 β 促红素。外源性促红素与内源性促红素的区别在于多糖部分的唾液酸不同^[4], α 促红素较 β 促红素含有较多的唾液酸^[5]。

2.2 促红素抗体

内源性促红素与重组外源性促红素的组成虽具有高度的一致性。但外源性促红素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 PRCA 病例中, 均发现有针对促红素的抗体^[1-3,6]。

就抗体作用的特性来看, 抗 EPO 抗体直接针对促红素的蛋白分子构象的抗原决定簇。当促红素分子经蛋白变性处理后, 与抗 EPO 抗体的结合能力丧失^[3]。内源性与外源性重组促红素, 以及 α 和 β

促红素的氨基酸顺序是一致的。但有的报道认为：产生抗 EPO 抗体的促红素多是 α 促红素。可能与 EPO 的糖基化类型的差异或由配方、储存条件引起的空间结构改变有关，会导致先前隐藏的抗原决定簇暴露或产生具有免疫原性的结构。这种情况下出现的抗 EPO 抗体就会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 EPO 治疗时更严重的贫血。

3 促红素所致纯红再障的诊断、治疗及预防

促红素引起的纯红再障表现为在应用促红素过程中出现的进行性严重贫血，并且加大促红素剂量也无法纠正。由于促红素引起的纯红再障是一种免疫反应性疾病，促红素作为一种抗原可诱发机体的免疫系统产生了针对促红素的抗体，使促红素被抗体破坏而不能发挥应有的作用。因此，诊断应从以下三方面考虑：①在应用促红素过程中出现的进行性严重贫血，又无其他可解释的原因；②骨髓检测表现为纯红细胞再障；③ELISA 法测定血清抗促红素抗体阳性。但应注意：单纯发现抗促红素抗体阳性并不一定为纯红再障；出现纯红再障的患者也并不一定曾应用促红素，即纯红再障并非均由促红素引起；一些其它药物如苯妥英钠、氯磺丙脲、异烟肼和一些病毒感染也可引起纯红再障。

若怀疑为促红素引起的纯红再障，则应停用促红素，并给予输血以改善贫血症状，同时进行检查。若促红素引起纯红再障的诊断成立，则应给予糖皮质激素或免疫抑制剂治疗，该治疗方案可使体内抗促红素抗体转为阴性，但复发率较高。

抗促红素抗体对不同的促红素有交叉免疫反应性。如果患者用 1 种促红素引起纯红再障，那么他对其它种类的促红素也会产生抵抗^[6]。因此，由促红素引起的纯红再障患者应该停用各种促红素治疗，而不应只更换促红素的品种继续应用。应严格按照生产厂家要求的条件保存好促红素，避免其由于保存不当而使抗原性发生改变。为减少

抗体产生，建议使用时应尽量采用静脉注射。但根据荟萃分析结果，美国国家肾脏基金会慢性肾功能衰竭贫血治疗指南建议：皮下注射促红素仍是一种安全、简便和经济的用药途径^[7,8]。

参考文献

[1] Bergrem H, Danielson BG, Eckardt KU, et al. A case of antierythropoietin antibodies following recombinant human erythropoietin treatment. In: Erythropoietin: molecular physiology and clinical application [M]. New York: Marcel Dekker, 1993; 266.

[2] Casadevall N. PRCA and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin [J]. N Engl J Med, 2002, 346: 265.

[3] Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant [J]. Erythropoietin, 2002, 346: 469.

[4] Sasaki H, Bothner B, Dell A, et al. Carbohydrate structure of erythropoietin expressed in Chinese hamster ovary cells by a human erythropoietin cDNA [J]. J Biol Chem, 1987, 262: 12059.

[5] Storrington PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, et al. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties [J]. Br J Haematol, 1998, 100: 79.

[6] 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: 2381.

[7] Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40: 439.

[8] National Kidney Foundation-K/DOQI. Clinical practice guidelines for the management of anemia of chronic renal failure [J]. Am J Kid Dis, 2001, Suppl 5: S182.

《药物不良反应杂志》广告业务简介

《药物不良反应杂志》为国内外公开发行的学术性期刊，专门报道药物不良反应及安全用药。本刊现为中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊），并为多个重要数据库收录，拥有广大的读者群，发行遍及全国 32 个省、直辖市及香港特区。本刊承办国内广告，发布外商来华广告，所经营的广告业务主要有：药品、医疗器械；医院、医药大学和院校、医疗器械厂和制药企业介绍；图书、音像教材和社会办学招生广告等。

联系人：周慧芳 王金荣 电话：(010) 64266618 (010) 64211031-2360