

罗沙司他治疗抗 EPO 抗体介导的纯红再障 1 例

沈雯雯 王 伟 刘 旻

【关键词】 抗促红细胞生成素抗体;再生障碍性贫血;罗沙司他;血液透析
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.03.028

1 病例资料

患者,男性,79岁,因“维持性血液透析2年,头晕乏力2月”入院。患者于2017年4月起始透析时,血红蛋白(hemoglobin, Hb)为135 g/L,2017年7月复查Hb降低至94 g/L,给予 α -重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO) 5 000 IU,每周两次皮下注射,蔗糖铁100 mg每周或每2周1次静脉滴注,后续根据Hb水平调整rHuEPO的使用剂量,直至2019年2月,患者Hb水平维持在110 g/L左右。2019年4月患者在rHuEPO剂量没有调整、无消化道出血及铁剂缺乏的情况下,复查其Hb 50 g/L,网织红细胞计数 $0.013 \times 10^{12}/L$,网织红细胞百分比0.08%,均明显减低,临床诊断:抗EPO抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)可能。立即停用rHuEPO,予每两周1次输注悬浮红细胞2 U,维持Hb水平在50 g/L左右。2019年6月为明确是否为抗EPO抗体介导的PRCA于上海同济大学附属东方医院住院诊疗。住院期间(2019年6月10日)复查血常规:红细胞 $1.68 \times 10^{12}/L$,Hb 50 g/L,网织红细胞百分比0.11%。骨髓涂片提示PRCA可能。血EPO 9.11 mIU/mL。血抗EPO抗体(+)。上海同济大学附属东方医院确诊抗EPO抗体介导的PRCA。予以泼尼松及环孢素A免疫抑制治疗,2019年9月12日复查Hb上升至72 g/L,网织红细胞计数绝对数 $0.08 \times 10^{12}/L$,网织红细胞百分比2.18%,考虑免疫抑制治疗有效。2019年9月27日开始服用罗沙司他(根据患者体质量确定初始剂量),因患者体质量60 kg以上,予以120 mg每周3次口服,后每月监测Hb水平,根据Hb水平及上升幅度调整罗沙司他的口服剂量,使得Hb水平达到并维持在110~120 g/L。2019年10月30日Hb 108 g/L,2019年11月1日~12月19日因无药短时间停用,2019年12月19日Hb 81 g/L,因患者体质量低于60 kg,予以100 mg每周3次口服,2020年1月16日Hb 92 g/L,2020年2月8日Hb 110 g/L,罗沙司他减量至70 mg每周3次口服,2020年2月20日Hb 119 g/L,2020年3月至2021年2月患者Hb维持在102~133 g/L,罗沙司他50~100 mg每周3次口服。罗沙司他口服期间未予以常规补铁,定期铁生化检查未见明显铁缺乏。2021年4月因感染继发多器官功能障碍死亡。

2 讨论

肾性贫血是慢性肾脏病最常见的并发症之一,其治疗主要包括注射外源性rHuEPO及补充铁剂,而抗EPO抗体介导的PRCA是rHuEPO治疗过程中最严重的不良反应^[1]。对于rHuEPO引起过敏的致敏原,目前比较公认的看法是其成品中的稳定剂蛋白质,以及其在运输和保存期间因为温度过高导致的蛋白质变性^[2]。当抗EPO抗体产生后,它可以与内源性EPO交叉反应,导致患者的贫血比使用rHuEPO之前更严重。如果在应用rHuEPO治疗肾性贫血的过程中,rHuEPO剂量并没有减少,而贫血的程度迅速恶化,并排除常见诱发rHuEPO抵抗的因素,应该怀疑抗EPO抗体介导的PRCA。其主要特征包括:网织红细胞计数极低、骨髓中原幼红细胞几乎消失、血清抗EPO抗体阳性^[3]。一旦确诊为抗EPO抗体介导的PRCA,因为这种抗体会与临床应用的所有rHuEPO发生交叉反应,立即停止使用rHuEPO。对于严重贫血患者需要输血并及时应用免疫抑制剂治疗。

罗沙司他是近年来治疗肾性贫血的一种新型口服药物,其作为低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂,可通过多种途径促进铁的吸收、转运及利用,接近生理浓度内刺激内源性EPO的产生,从而升高Hb,治疗肾性贫血^[4-5]。众多研究均已证实该药物的安全性和有效性,但是这些研究均有严格的纳入和排除标准,抗EPO抗体介导的PRCA的患者尚未纳入其中^[6-8]。

由于抗EPO抗体与内源性EPO也可以发生交叉反应,所以对于抗EPO抗体滴度较高的抗EPO抗体介导的PRCA患者,罗沙司他治疗疗效可能不佳。但对于免疫抑制剂治疗有效或者复查抗EPO抗体阴性的患者,使用罗沙司他可能不仅可以提高Hb水平,也可以降低疾病复发的可能性。当然这需要更多的研究来证实。

参考文献

- [1] 张静楠,郭晓楠,徐世荣. 纯红细胞再生障碍性贫血的研究进展[J]. 诊断学理论与实践,2010,9(3):280-284.
- [2] 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, 16: 329-330.

腹腔镜直肠癌手术后腹壁坏死性筋膜炎 1 例

陈 军 袁 伟 潘宏波

【关键词】 坏死性筋膜炎;腹部手术后;诊断;治疗;病例报道

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.03.029

1 病例资料

患者,男性,71 岁,因“大便次数增多、性状改变 2 年余”入住本院消化内科,行结肠镜检查提示:距肛缘 8~15 cm 环直肠 3/4 周见 5 cm×4 cm 大小病灶。病理提示:黏膜腺体高级别内瘤变,局部癌变(中-低分化腺癌),遂转入我科拟行“直肠癌根治术”,完善相关术前检查及评估,无明显手术禁忌,于 2019 年 10 月 29 日行“腹腔镜下直肠癌根治术”,手术顺利,术后第 3 天见腹腔引流管引出浑浊脓性液体,并逐渐增加,考虑吻合口漏可能,于术后第 4 天行腹腔镜下腹腔探查,见乙状结肠-直肠吻合口漏,遂行“横结肠双腔造口术”,二次手术术后第 1 天见引流管周围皮肤红肿,约直径 10 cm 范围,后迅速扩大,伴发热,最高温度 40℃,引流管切口见脓性渗出,复查血常规:白细胞 $12.27 \times 10^9/L \uparrow$,中性细胞比率 93.70% $\uparrow$,中性细胞数 $11.5 \times 10^9/L$ 。C 反应蛋白 321.3 mg/L,降钙素原 55.03 $\mu g/L$ 。全腹部 CT 提示:左下腹部皮下及筋膜明显水肿,并可见散在积气、积液,腹盆腔可见少量积液。结合临床表现及相关辅助检查,诊断为“腹腔感染并发腹壁坏死性筋膜炎”。急诊在局部麻醉下行“腹壁脓肿切开清创+负压引流术”。根据腹壁红肿范围选择多个小切口,手术探查发现腹壁皮层与深筋膜广泛分离,脂肪组织与部分深筋膜已坏死,其间可见灰白色脓苔及脓液。留取部分脓液作细菌培养,仔细清除所有坏死组织至正常组织,后采用 1.5% 双氧水及大量生理盐水反复冲洗感染区域,留

置可冲洗一次性引流管持续负压引流,切口纱布加压。术后应用抗生素抗感染,术后皮肤红肿范围继续扩张,反复多次行“腹壁脓肿切开清创+负压引流术”。脓液作细菌培养提示感染菌为大肠埃希菌,药敏试验示对青霉素、大部分头孢类、氨曲南耐药,为多重耐药菌感染,据药敏结果,对头孢他啶及甲硝唑敏感,先选择此 2 种抗生素抗感染(头孢他啶 1.5 g,静滴,2 次/天;甲硝唑 0.5 g,静滴,每 8 小时 1 次),皮肤红肿范围未见明显缩小,脓性液体引流量未见明显减少,复查白细胞、C 反应蛋白及降钙素原等持续升高,稽留热型,考虑感染控制效果不佳,请感染科会诊,根据抗感染阶梯治疗,改用致病菌药敏试验敏感的亚胺培南西司他丁继续抗感染治疗,待感染控制后停药。同时早期给予肠外营养支持,约 3 周后感染控制,吻合口瘘愈合后加大肠内营养支持。感染期间发生高热、血容量不足,电解质紊乱等,反复组织科内讨论及多学科会诊,制定对症治疗方案。

患者经多次切开清创引流,结合脓液培养结果,选用敏感抗生素抗感染治疗,患者感染范围逐步缩小,切口逐步愈合,于术后第 45 天痊愈出院。

2 讨论

坏死性筋膜炎(necrotizing fasciitis,NF)是一种罕见、严重、早期诊断困难的软组织感染性疾病,起病急剧,进展迅速,破坏性极强。早期临床表现不明显,皮肤外观无变化,随着感染沿

作者单位:231600 安徽合肥 安徽医科大学第一附属医院东城院区(肥东县人民医院)肝胆外科

- [3] RAHBAR M, CHITSAZIAN Z, ABDOLI F, et al. Pure red cell aplasia due to antibody against erythropoietin in hemodialysis patients[J]. J Nephrothol,2017,6:25-29.
- [4] CHEN N, HAO C, PENG X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. N Engl J Med,2019,381:1001-1010.
- [5] DEL VECCHIO L, LOCATELLI F. Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs,2018,27:125-133.
- [6] ZHOU Y, CHEN X X, ZHANG Y F, et al. Roxadustat for dialysis patients with erythropoietin hypo-responsiveness: a

single-center, prospective investigation[J]. Intern Emerg Med,2021,16:293-2199,

- [7] 李宏斌,梁军,马强. 罗沙司他胶囊与重组人促红素治疗肾性贫血的效果及预后比较[J]. 中国医药导报,2020,17(8):178-181.
- [8] 王婷燕,王爱平,张立娜. 罗沙司他治疗维持性血液透析合并肾性贫血的疗效[J]. 长治医学院学报,2021,35(2):113-116.

(2021-04-14 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)