

文章编号: 1671-4695(2002)01-0050-03

## 肾性贫血治疗的现状及展望

首都医科大学附属北京友谊医院肾内科(100050) 郝继英

**【摘要】** 近十年来,随着人类重组红细胞生成素(rHuEPO)的广泛应用,多数尿毒症患者的肾性贫血得到了有效的治疗,全身症状也有了极大改善,提高了生存质量。对于rHuEPO的治疗方案已日臻完善,其中包括给药途径、用药次数、补充铁剂等。但是,约有5%~10%的尿症患者对rHuEPO的治疗产生抵抗,最常见的原因因为铁缺乏。肾性贫血的早期防治、靶目标值的个体化问题尚需进一步研究观察。目前,正在研究其他的促红细胞生成物质。其中,红细胞生成刺激蛋白已进入临床研究阶段。

**【关键词】** 红细胞生成素; EPO抵抗; 促红细胞生成物质; 肾性贫血  
中图分类号: R556 文献标识码: A

过去,在人类重组红细胞生成素(rHuEPO)还没有应用前,肾性贫血的治疗缺少有效的方法。只是给予铁剂、补充叶酸、应用雄激素的治疗及间断输血。只有在肾性贫血的患者存在明显的铁及叶酸缺乏时,补充铁剂、叶酸才起一些作用。雄激素的治疗,对贫血的治疗效果甚微,且常常产生副作用如:女性患者男性化、痤疮及肝功能损害等。间断输血只能短期缓解贫血症状,同时还会增加乙型肝炎、丙型肝炎等病毒经血行感染的机会,有可能增加肾移植排斥反应。此外,多次输血还可反馈抑制骨髓造血功能。

对于尿症患者,rHuEPO的临床应用,具有划时代的意义。到目前为止,我们应用rHuEPO治疗肾性贫血,已经有了十余年的临床经验。EPO的临床应用,使90%以上的肾性贫血患者得到了有效治疗。在纠正贫血的同时,他们的生活质量也有了提高,体能有所增加,心脏功能得到了改善。应用rHuEPO治疗的肾病患者,绝大多数是尿毒症透析患者。但是,对于透析前的肾衰患者,早期应用rHuEPO治疗肾性贫血的益处,越来越引起人们的注意。

本文主要探讨肾性贫血的rHuEPO治疗的现状及今后的治疗策略。

### 1 rHuEPO治疗的现状

#### 1.1 EPO的给药途径

最初EPO的给药途径是采用静脉注射,目前EPO的给药途径包括静脉和皮下注射两种方法。近年来的临床应用表明,皮下注射方法可以减小EPO的剂量。皮下注射方法用于透析前肾性贫血患者、腹膜透析患者,以及部分血液透析患者。虽然血液透析患者两种给药途径均可采用,但是,两种给药途径的选择随着国家的不同而差别较大。在美国,绝大多数血

液透析患者仍采用静脉给药,而95%以上的英国和多数欧洲国家的患者,采用皮下注射的方法。在其他国家,例如德国,采用两种给药途径的患者数几乎相等。由于肥胖患者皮下组织过多,可能会影响EPO从皮下的吸收。因此,对于肥胖的血透患者或者对皮下注射有恐惧感的患者,则最好选择透析时静脉给药。

#### 1.2 给药次数

根据药物动力学及药效学,绝大多数临床研究表明,不管是采用静脉给药还是皮下注射,EPO最佳的给药次数是每周2~3次。近年来,一些皮下注射EPO的患者,采用每周一次给药的方式。目前不再认为既往每日给药的方法,可以减少EPO的用量。因此,EPO每日给药的方法已经不再提倡。

#### 1.3 给药方案及调整

临床应用rHuEPO治疗肾性贫血的初期,剂量较大。初始剂量达每次150~300IU/kg,每周3次,静脉给药。治疗肾性贫血的效果满意,但是高血压、头痛、血栓形成、癫痫发作等副作用相对较多。目前,rHuEPO治疗的常规剂量为每周50~150IU/kg,皮下或静脉注射,每周2~3次,副作用较前明显减少。开始应用EPO后2~4周,若红细胞压积(HCT)上升<2个百分点,则rHuEPO加量25%~50%;若rHuEPO治疗4周后,HCT上升>8个百分点或者超过目标值,则rHuEPO减量25%。EPO治疗的靶目标通常为血红蛋白(Hb)100~120g/L,HCT在30%~36%。

近年来,一些皮下注射EPO的患者,采用每周一次大剂量给药的方式,剂量一般为10000~12000IU或每周给予24000IU。近期Weiss等研究表明,不管

是每周给药一次还是每周 2~3 次, 每周 EPO 的用量是相同的。

#### 1.4 对 EPO 的反应性

大约 90%~95% 接受 EPO 治疗患者, 血红蛋白的增长可达到每周 2.5g/L (或者每月 10g/L)。目前约有 5%~10% 的尿毒症患者应用 rHuEPO 治疗, 在给予常规剂量下, 无法获得满意的疗效, 对 rHuEPO 治疗反应低下, 常需给予超过常规剂量的 rHuEPO 治疗或者延长治疗周期才能达到治疗目标。

EPO 抵抗最常见的原因是铁缺乏, 包括贮存铁减少和/或铁利用能力低下, 即铁的绝对不足以及功能性铁缺乏。除铁缺乏外, 炎症导致细胞因子增加, 使 EPO 反应性下降以及对内源性 EPO 产生抑制。继发性甲状旁腺功能亢进, 可以导致骨髓抑制: 原始红细胞增生抑制, 细胞膜脆性增加, 骨髓纤维化及造血组织减少。铝中毒导致 EPO 低反应与铝对血红蛋白的合成抑制、铝对内源性 EPO 的生成抑制及引起原始红细胞对 rHuEPO 反应性下降有关。此外, 维生素 (包括维生素 B6、维生素 B12、叶酸、维生素 C、维生素 E 等) 缺乏, 脾功能亢进、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 的使用均可导致 EPO 抵抗。使用生物相容性差的透析膜透析或透析液内毒素污染, 透析不充分以及恶性肿瘤、失血等, 均可导致 EPO 反应性低下。

目前认为 EPO 抵抗的主要的原因为铁缺乏、感染或炎症以及透析不充分。

#### 1.5 补充铁剂治疗

应用 rHuEPO 治疗的患者, 需进行体内铁的监测。体内铁的监测指标最常用的是血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度及低色素细胞数。血清铁蛋白是铁储备指标, 转铁蛋白饱和度反映血浆中循环铁量, 低色素细胞是监测铁进入红细胞的间接指标。接受 rHuEPO 治疗的患者通常存在两种形式的铁缺乏。“绝对”铁缺乏是指体内铁储备的耗竭, 通常血清铁蛋白小于 100 $\mu$ g/L。“功能性”铁缺乏是指体内铁储备充分, 而铁不能充分利用。此时, 血清铁蛋白浓度正常或增高, 但是转铁蛋白饱和度小于 20%, 低色素细胞超过 10%。功能性铁缺乏患者给予实验性静脉补铁治疗后, 血色素会明显增高。

铁剂的补充应以口服为主, 但是对于接受 rHuEPO 治疗的部分患者, 口服铁剂治疗效果欠佳。肌肉注射铁剂会引起注射局部疼痛, 导致色素沉着, 甚至出现局部血肿, 故临床应尽量避免肌肉注射铁剂。而

且, 肌肉对铁的吸收及生物利用度差异很大。静脉补铁治疗不仅可以纠正功能性铁缺乏, 而且还可以减少 rHuEPO 的用量。一些专家建议每月一次大剂量静脉给药, 而有的专家则建议每周或每次透析时静脉补铁, 目前还未证实何种方案更有效或更安全。在美国, 通常在每次透析时静脉补 100mg, 连续注射十周。对于腹膜透析前患者还可一次给予 500~1000mg。对于功能性铁缺乏同时铁储备过剩 (血清铁蛋白 > 100 $\mu$ g/L) 的患者, 可以同时给予大剂量静脉补充抗坏血酸治疗, 以提高机体对铁的利用。

## 2 展望

### 2.1 早期应用 EPO

透析患者血色素低于 80~90g/L 时, 则可应用 EPO 治疗, 此已毫无异议。EPO 的应用, 使尿毒症患者的肾性贫血得到了有效的治疗的同时, 也提高了心脏功能和体能, 提高了生存质量。但是, 这些还不能完全达到正常。主要的两个原因可能与贫血不能完全纠正以及 EPO 治疗前各脏器损害已较重有关。1993 年, Eschbach 等研究表明, 提高血色素的靶目标值, 明显改善了心脏功能和体能, 提高了生存质量。然而, 美国一项前瞻性、随机对照的多中心的研究结果, 并不乐观。存在有心肌缺血或心功能衰竭的 1233 例患者, 入选此试验。其中半数患者为实验组, 其血色素的靶目标值, 定在正常水平 140g/L (HCT 为 42%); 而另一半患者为对照组, 其血色素的靶目标值, 定在 100g/L 水平 (HCT 为 30%), 试验拟定观察 3 年。在随访了 29 个月时, 由于实验组患者死亡率及心肌梗死发生率均稍高于对照组 (实验组和对照组死亡人数分别为 183 和 150; 心肌梗死人数分别为 19 和 14), 虽然两组比较还没有达到显著性差异, 但是试验不得不终止。加拿大一项研究表明, 患者血色素纠正到正常后, 扩张的左心室其心室容积未见减小。McMahon 等研究表明, 血色素为 140g/L 的患者其体能强于血色素为 100g/L 的患者, 但是, 仍低于正常人水平。

所有这些研究提示, 对于肾性贫血治疗的未来对策将是早期干预。期望通过早期干预能预防贫血产生的一些病理生理学损害。已经证实, 对于透析前患者 EPO 的治疗是安全有效的, 不仅不加快肾功能衰竭的进展, 而且初步资料表明一些患者的肾功能还有改善, 左室肥厚减轻, 生活质量提高。

另一个未来对策是预防肾性贫血的发生。近年来, 已经进行了高血压的早期治疗, 甲状旁腺功能亢

进的早期治疗, 以及营养不良的早期治疗。CREATE (cardiovascular reduction early anaemia treatment with epoetin beta) 实验是近期开展的一个全球多中心、前瞻性、对照性的随机实验, 它的主要目的是对早期肾性贫血的治疗。预计 24 个国家的 600 例患者进入此实验, 分为肾性贫血预防组和常规治疗组, 每组 300 例患者。实验方案如下: 预防组患者血色素低于 125g/L 则开始应用 EPO, 使血色素维持在 130 ~ 150g/L。而常规治疗组则为血色素低于 105g/L 时才开始应用 EPO, 使血色素维持在 105 ~ 115g/L。主要观察左心室及心血管事件的情况, 进一步观察生活质量、肾功能的进展及可能的死亡率情况。

## 2.2 血色素靶目标值

EPO 治疗的血色素靶目标值制定是过去十年中最有争议性的。血色素靶目标值各国尚未达成统一, 美国制定的血色素靶目标值为 110 ~ 120g/L, 欧洲的靶目标值定为 > 110g/L。将来, 要将靶目标值进行个体化。其中包括年龄、民族、透析方式、透析时间、EPO 治疗的时间长短等因素的影响, 将需进一步研究。

## 2.3 其它的促红细胞生成物质

在不久的将来, 可能出现应用其它的刺激红细胞生成物质用于肾性贫血的治疗。其中包括新红细胞生

成刺激蛋白 (novel erythropoiesis stimulating protein, NESP)、造血细胞磷酸酯酶 (haematopoiesis cell phosphatase, HCP) 抑制物、EPO 聚变蛋白 (EPO fusion protein) 以及 EPO 基因治疗。迄今为止, 只有 NESP 达到临床实验阶段。NESP 是 EPO 的同功异质体, 包含了两个 N- 连结的碳水化合物侧链, 结合了 8 个硅铝酸残基, 加大了分子在体内代谢的稳定性。药代动力学研究表明, NESP 的半衰期比 EPO 的半衰期长 3 倍, 这样就可以减少给药次数。临床研究表明, NESP 每周或隔周给药一次是安全有效的。NESP 的副作用与 EPO 相同, 迄今为止尚未检测出 NESP 抗体。

其它的促红细胞生成物质仍处于实验室研究阶段。EPO 模仿肽 (EPO - mimetic peptide) 是结合到 EPO 受体上的小寡肽, 其激活后能引起一个与 EPO 本身完全相同的细胞内信号机制。一些设想围绕着它们作为模板生产出一种口服的活性促红细胞生成物质。HCP 抑制物能拮抗一条抑制红细胞生成的细胞内信号途径。如果研制成功, 亦可口服。EPO 聚变蛋白是由两个完整的 EPO 分子以一个小的肽桥连接而成, 其生物学活性高于相同数量 EPO 分子的活性。EPO 基因治疗已在动物研究中显示出生物学活性, 但是作用短暂, 可能与抗体形成有关。

参考文献 (略)

文章编号: 1671 - 4695 (2002) 01 - 0052 - 04

# 免疫酶和胶体金技术在包虫病诊断中的应用

北京热带医学研究所 (100050) 秦小平 甘绍伯 (导师)

## 1 包虫病简介

棘球蚴病 (Echinococcosis) 又称为包虫病 (Hydatid Disease), 是棘球绦虫的中绦期寄生于人体和动物所引起的疾病, 它是一种严重危害人畜健康的人兽共患性寄生虫病<sup>[1]</sup> (Parasitic zoonoses)。1695 年 Hartmann 首先发现狗肠内的绦虫成虫; 1782 年 Goeze 发现带小钩的绦虫头节, 证明本病是由细粒棘球绦虫引起。1852 年 Von Siebold 用患本病的羊、牛肝肺喂狗, 在狗体内找到成虫, 1863 年 Naunyn、krabbe、Thomas 等用感染人的棘球蚴头节喂狗, 在狗体内也得到成虫。1905 年 Uthemann 在我国青岛首先发现三例病人,

1927 年 King 在兰州查见 7 例病人, 其中 2 例为藏民。1930 年 Loucks 综合国内文献并报告 16 例<sup>[2]</sup>。

棘球绦虫种类较多, 公认的有 4 种: 细粒棘球绦虫 (Echinococcus granulosus, Eg); 多房棘球绦虫 (E. multilocularis, Em); 少节棘球绦虫 (E. oligarthrus, Eo); 福氏棘球绦虫 (E. vogeli, Ev)。我国仅有前 2 种。Eg 引起的称为单房或囊型包虫病, Em 引起的称为多房或泡型包虫病<sup>[1]</sup>。

包虫病呈世界性分布, 尤其在畜牧业发达的地区, 流行的国家包括: 澳大利亚、新西兰、巴西、智利、前苏联、日本、印度、东欧、南欧等<sup>[3]</sup>。在我国