

# 重组人促红细胞生成素在骨髓增生异常综合征贫血治疗的研究进展

麦迪乃·阿卜杜乃比 娜迪热·依米尼江 石雨薇\*  
(新疆医科大学第二附属医院 新疆乌鲁木齐 830000)

**摘要:**骨髓增生异常综合征(MDS)是异质的克隆性疾病,骨髓红系异常造血和红细胞生成减少是MDS早期的特征。超过三分之二的MDS患者诊断时存在贫血,改善贫血从而延缓生存时间和提高生活质量是MDS患者的治疗目标。二十多年来,重组人促红细胞生成素被用于MDS患者贫血中,并取得了很好的治疗效果和临床经验。本综述中,介绍了EPO的分子结构及功能,EPO在MDS中的机制,以及rHuEPO在MDS贫血治疗中的进展。

**关键词:**骨髓增生异常综合征;促红细胞生成素;重组人促红细胞生成素

Clinical progress of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in myelodysplastic syndrom

[Abstract] Myelodysplastic syndromes (MDS) are heterogeneous clonal disorders in which abnormal hematopoiesis and reduced erythropoiesis in the red lineage of the bone marrow are early features of MDS. More than two-thirds of patients with MDS are anemic at diagnosis, and improving anemia and thus delaying survival and improving quality of life is a therapeutic goal for MDS patients. For more than two decades, recombinant human erythropoietin (rHuEPO) has been used in anemia in MDS patients with excellent therapeutic results and clinical experience. In this review, the molecular structure and function of erythropoietin (EPO), the mechanism of EPO in MDS, and the progress of rHuEPO in the treatment of MDS anemia are presented.

[Keywords] Myelodysplastic syndrome; Erythropoietin; Recombinant human erythropoietin

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,共同的临床特征是严重的外周血细胞减少。MDS中无效的红细胞生成是EPO诱导的抗凋亡途径缺陷和促凋亡信号的刺激引起的。随着MDS的疾病进展,约85%的患者发生更严重的贫血,>80%的患者需要输红细胞(RBC)。众所周知,与红细胞输血相关的问题是铁超载、不耐受反应和感染相关的内在风险。改善红细胞生成,提高血红蛋白水平,从而消除疲劳,是大多数MDS患者的治疗目标。相关研究指出,EPO的药理学剂量可以克服MDS中红细胞前体增殖、成熟以及过度凋亡的障碍,并且rHuEPO在恶性血液病贫血患者中具有很好的治疗效果和安全性,因此rHuEPO是MDS贫血患者关键的一线治疗。

## 1.EPO的分子结构及功能

### 1.1.EPO的分子结构

促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)又称红细胞刺激因子,是一种由165个氨基酸组成的内源性34000大小的糖蛋白激素。EPO主要来源于胎儿时期的肝脏,出生后主要在肾脏合成,但在肝、脑、生殖系统、骨髓巨噬细胞、乳腺都有自主分泌的EPO,其生成受到缺氧诱导因子等调控<sup>[1]</sup>。在人类中,由于糖基化水平高,肾脏产生的EPO的血浆半衰期为5-6小时<sup>[2]</sup>。

### 1.2.EPO的功能

刺激红细胞增殖,促进造血是EPO最早发现和最重要的生物作用<sup>[3]</sup>。当红细胞水平下降时,肾小管间质细胞检测到体内相对缺氧,并以经典的内分泌方式将EPO分泌到循环中,随后EPO迁移到骨髓,将同二聚EPO受体(EPOR)2结合在红细胞前体上,并促进红细胞生成。(EPOR)2的具有高亲和力,并被经典负反馈回路调节,因此人类血清中微量的EPO能够保持红细胞生成的稳态<sup>[2]</sup>。近年来,许多研究表明,EPO的行为远远超出了红细胞生成的范围,除了促进造血,抑制促炎细胞因子,保护细胞免受凋亡,还可促进正常血管及肿瘤血管生成<sup>[4]</sup>。随着研究的深入,EPO被发现对人体各个系统几乎均具有重要的作用,机体内的主要脏器如脑、生殖器官、骨髓、乳腺自主分泌的EPO局部发挥重要作用,故EPO被认为是一种全身性保护因子<sup>[5]</sup>。

### 2.EPO在MDS中的机制

尽管红细胞生成刺激剂(ESA)在MDS患者中的临床应用是基于经验性的疗效观察,但一些研究为MDS患者对内源性EPO(sEPO)反应受损的机制以及ESAs(EPO和darbepoetin)的药理学剂量的影响提供了生物学见解。

二十多年来,人类已研究得知MDS患者的骨髓细胞在体外集落形成方面对EPO的反应有所改变。特别是在未分类和分类的CD34阳性骨髓MDS细胞的培养中,无论是接触EPO还是接触EPO与白细胞介素-3(IL-3)、血小板生成素和其他通常与EPO在增殖刺

激方面有协同作用的因素后,发现爆裂形成单位红细胞(BFU-E)和集落形成单位红细胞(CFU-E)是有缺陷<sup>[6,7]</sup>。只有添加干细胞因子被发现在一定程度上具有活性<sup>[8]</sup>。其他功能参数,如EPO依赖的DNA合成和GATA-1结合活性的诱导,变化也是活跃的<sup>[9]</sup>。MDS祖细胞在半固态培养系统中显示出较低的多能祖细胞(CFU-GEMM)扩增,这表明调节器细胞因子产生或反应的普遍紊乱是造成这种缺陷的原因<sup>[9]</sup>。

EPO特异性受体已在MDS细胞上得到证实,MDS患者的骨髓细胞表达EPO受体(EPO-R)的比例与正常骨髓的相当。共同表达EPO-R和CD34或CD71阳性细胞的MDS细胞数量与红细胞反应受损<sup>[9,10]</sup>之间没有明显的相关性。于是有人推测,假设EPO-R的细胞内结构缺陷,可能导致配体结合后受体信号的缺陷<sup>[10]</sup>。事实上,在EPO刺激后观察到的STAT5缺陷性激活与IL-3刺激时保守的STAT5磷酸化是并行的,这被认为是EPO信号转导途径早期阶段的干扰<sup>[9]</sup>。另一方面,MDS的典型临床特征是外周细胞减少和无效造血,似乎与造血前体过度过早凋亡有关<sup>[11]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和干扰素 $\gamma$ 被认为参与了这种凋亡过程<sup>[12]</sup>。因此,MDS中典型的红细胞生成障碍与糖蛋白A+亚群中凋亡细胞死亡的跨膜介质Fas/CD95的更大表达直接相关<sup>[12]</sup>。

从上述证据中,我们可以得出结论,MDS中无效的红细胞生成是由EPO诱导的抗凋亡途径的缺陷和原凋亡信号的刺激引起的。如果我们假设发育不良的克隆是诱导分化并最终恢复的,那么MDS中红细胞前体的增殖和成熟以及过度凋亡的这两个障碍都可以通过使用药理学剂量的EPO来克服。

### 3.rHuEPO在治疗MDS贫血的临床进展

在人类重组EPO用于治疗肾衰竭患者后不久,它被用于治疗MDS患者的贫血<sup>[13]</sup>。早期的观察表明,不需要输血的MDS患者,血清EPO水平<200 U/L,以及诊断为难治性细胞减少症伴多系发育不良伴环状红细胞(RARS)以外的患者,对EPO的反应率为68%。另一方面,无论是否需要输血,但血清EPO水平>200 U/L的RARS患者,反应率低至0%<sup>[14]</sup>。总体而言,在未选择的案例中,对EPO的反应从最高68%到最低19%不等,不包括RARS病例。关于ESA治疗的一项研究(1990-2005)<sup>[14]</sup>显示,低输血依赖性、RA/RARS的形态诊断、使用固定剂量与基于体重的EPO方案、从诊断到开始治疗的时间较短,以及较低的血清EPO水平是预测对ESA治疗反应的参数。EPO水平>200 U/L,输血依赖性,IPSS评分高,特别是骨髓中>10%的血细胞,以及从诊断到开始治疗的时间较长,被证明是对EPO和EPO加粒细胞菌落刺激因子(G-CSF)反应的负面预测因素<sup>[15]</sup>。Moyo等人研究用rHuEpo- $\alpha$ (22项研究,925名患者;13项研究没有采用国际工作组(IWG)反应标准)治疗MDS患者,采用单药疗法,汇集的红细胞反应率为43.9%。对于没有应用IWG标准的

研究,反应率低至31.6%,而基于IWG的研究则为57.6%。关于更高剂量的ESAs,一些试验报告了低风险MDS患者在接受高剂量rHuEpo(60,000–80,000 U/wk)<sup>[16,17]</sup>(3,334和3,435)治疗的红细胞反应率为50%–71%。Mundle等人专门评估了EPO- $\alpha$ 单药治疗的红细胞反应与EPO- $\alpha$ 加G-CSF或GM-CSF的反应。实验结果显示:红细胞反应率与两种治疗方式相当(约50%)。高剂量的EPO- $\alpha$ 诱导了更高的反应,优于标准剂量的EPO加G-/GM-CSF所观察到的情况<sup>[18]</sup>。

为了优化ESA在MDS患者中的活性,人们提出了多样化的治疗策略和分化剂的组合。EPO已与ATRA联合使用<sup>[9]</sup>,对于以前ESA治疗失败的MDS患者(根据IWG 2006标准,反应率为36%)或有输血依赖的患者(反应率39%)取得了良好的效果。对于内源性EPO水平>500 U/L或有其他细胞减少的患者来说,没有优势。其他组合,例如EPO加沙利度胺和EPO加来那度胺,已经在有限的病例中进行了研究,前者在缓解贫血方面没有优势,后者的血栓栓塞事件发生率明显升高。最近研究表明,较早开始ESA治疗可能会推迟输血的需要,并在较长的时间内大幅增加血红蛋白水平(63.1%的反应率)<sup>[13]</sup>。另一方面,众所周知,延长ESA治疗时间可能会招募到较晚的应答者,26周与12周的应答率存在显著差异<sup>[20]</sup>。

在ESA治疗期间,大量的MDS患者可能会失去反应性。这可能是由几个因素造成的,包括经常发生的铁的消耗。即使在铁蛋白正常的情况下,也应通过补充铁来恢复正常的铁水平。MDS进展为IPSS高风险/急性髓系白血病可能表明对ESAs的失去敏感性,但这也可能表明同时存在严重感染(产生抑制红细胞生成的细胞因子)或发展为自身免疫性抗红细胞抗体。

目前没有关于长效ESA或EPO生物仿制药在MDS患者中的疗效的数据。2011年国家综合癌症网络指南的最后一次更新<sup>[21]</sup>承认,贫血是MDS患者的一个主要问题,需要比过去更仔细地处理。事实上,该指南的整个分节都是关于MDS相关贫血的评估、治疗和随访。与更新的意大利指南中的所述非常相似,在IPSS低或INT-1MDS患者出现症状性贫血的情况下,选择治疗的驱动参数是由sEPO的水平决定的。如果EPO<500U/L,选择的治疗是EPO- $\alpha$ ,40,000–60,000 U,每周1–3次皮下注射。如果出现环状红细胞或无反应,应考虑添加G-CSF,每周1–3次,1–2ug/kg,以及当sEPO水平>500U/L时使用免疫抑制剂或低甲基化药物治疗。

#### 4 讨论

目前临床上一致认为异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)是治愈MDS的唯一方法,然而MDS诊断时患者年龄大,60至75岁的患者占MDS患者的大多数,老年患者常患有心血管或肺疾病等合并症,已确定的心血管或肺部疾病的患者对贫血的耐受性很差,而且Allo-HSCT候选人通常需要等待几个月才能获得合适的捐赠者,因此获得合适的捐赠者困难和移植后的疾病进展仍然是一个问题。因此临床上对于大多数MDS患者来说,一线治疗的目的为改善症状、改善血细胞计数、延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)与总体生存期(overall survival, OS)。rHuEPO对恶性血液病贫血的治疗是有效安全的,它不仅能提高血红蛋白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,因此值得我们临床应用。综上所述,rHuEPO在MDS中的应用已取得较好的疗效并达成共识。但由于rHuEPO治疗MDS贫血患者的循证医学证据尚有不足,为指导血液科医师更好的为患者提供医疗服务,仍需开展前瞻性临床研究和大量病例临床实践,因此本共识仅作参考。

#### 参考文献:

- [1]杨欢,石玉红,冉海凤等.促红细胞生成素的生理功能及生成来源[J].中国临床药理学与治疗学,2021,26(04):434–443.
- [2]Peng Bo,Kong Gangcheng,Yang Chengetal. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation.[J]. Cell death & disease,2020,11(2).
- [3]Senthil Velan Bhoopalan,Lily Jun-shen Huang,Mitchell J. Weiss. Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back[J]. F1000Research,2020,9.
- [4]Jelkmann Wolfgang. Physiology and pharmacology of erythropoietin.[J]. Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie,2013,40(5).

[5]Wenger R H,Kurtz A. Erythropoietin [J]. Compreh Physiol,2011,1: 1759–1794.

[6]Asano H, Hotta T, Ichihara M et al. Growth analysis of marrow CD34 – positive hematopoietic progenitor cells in patients with myelodysplastic syndromes Leukemia 1994;8:833–838.

[7]Sawada K,Sato N,Notoya Aetal.Proliferation and differentiation of myelodysplastic CD34+ cells: phenotypic subpopulations of marrow CD34+ cells.[J]. Blood,1995,85(1).

[8]Backx B, Broeders L. Lowenberg B Kit ligand improves in vitro erythropoiesis in myelodysplastic syndrome Blood 1992;80:1213–1217

[9]Hoefsloot LH, Van Amelsvoort MP, Broeders LC etal. Erythropoietin– induced activation of STAT5 is impaired in the myelodysplastic syndromeBlood1997;89:1690–1700

[10]Backx B,Broeders L,Hoefsloot L H et al. Erythropoiesis in myelodysplastic syndrome: expression of receptors for erythropoietin and kit ligand.[J].Leukemia,1996,10(3).

[11]Parker JE,Fishlock KL,Mijovic A et al. ‘Low – risk’ myelodysplastic syndrome is associated with excessive apoptosis and an increased ratio of pro– versus anti – apoptotic bcl – 2 – related proteins Br J Haematol 1998;103:1075–1082

[12]Fontenay-Roupie M,Bouscary D,Guesnu M et al. Ineffective erythropoiesis in myelodysplastic syndromes: correlation with Fas expression but not with lack of erythropoietin receptor signal transduction.[J]. British journal of haematology,1999,106(2).

[13]Sophie Park,Charikleia Kelaidi,Rosa Sapena et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: A retrospective analysis on 112 patients[J]. Leukemia Research,2010,34(11).

[14]Moyo V,Lefebvre P,Duh MS et al. Erythropoiesis– stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta – analysis AnnHematol2008;87:527–536

[15]Park Sophie,Grabar Sophie,Kelaidi Charikleia et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G–CSF: the GFM experience.[J]. Blood,2008,111(2).

[16]Cheson Bruce D,Greenberg Peter L,Bennett John M et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia.[J]. Blood,2006,108(2).

[17]Stasi R,Brunetti M,Terzoli E et al. Once – weekly dosing of recombinant human erythropoietin alpha in patients with myelodysplastic syndromes unresponsive to conventional dosing Ann Oncol 2004; 15:1684–1690

[18]Mundle Suneel,Lefebvre Patrick,Vekeman Francis et al. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte– or granulocyte–macrophage–colony–stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta–analysis approach.[J]. Cancer,2009,115(4).

[19]Itzykson R,Ayari S,Vassilief D et al. Is there a role for all – trans retinoic acid in combination with recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes? A report on 59 cases Leukemia 2009;23:673–678

[20]Houston Brett L,Jayakar Jennifer,Wells Richard A et al. A predictive model of response to erythropoietin stimulating agents in myelodysplastic syndrome: from the Canadian MDS patient registry.[J]. Annals of hematology,2017,96(12).

[21]Greenberg Peter L,Stone Richard M,Al-Kali Aref et al.Myelodysplastic Syndromes,Version 2017,NCCN Clinical Practice Guidelines inOncology.[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network:JNCCN,2017,15(1).

作者简介: 麦迪乃·阿卜杜比(1997–),女,新疆人,在读研究生,主要从事血液病学相关研究。

通讯作者: 石雨薇(1969–),女,山东人,主任医师,副教授,硕士研究生导师,主要从事血液肿瘤及慢性病管理