

重组人促红细胞生成素-β 的特点及临床应用专家共识

中国医药教育协会泌尿与血液净化专业委员会《重组人促红细胞生成素-β 的特点及临床应用专家共识》专家组

关键词: 重组人促红细胞生成素-β; 特点; 临床应用; 专家共识

中图分类号: R692 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2022) 09-1023-05

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2022.09.005

人类促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是一种酸性糖蛋白, 90% 以上 EPO 由肾脏皮质间质细胞产生, 少量于肝脏等器官组织合成。EPO 是红细胞生成的主要调节激素, 与 EPO 受体结合, 促进红系定向干细胞分化成熟。EPO 分泌不足或活性降低是引起肾性贫血的最主要原因。1989 年, 通过基因重组技术研制的重组人促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rHuEPO) 开始临床应用。rHuEPO 与人体内源性 EPO 具有相同的氨基酸序列, 生物学作用也相似, 在肾性贫血, 以及肿瘤化疗相关贫血、围术期贫血、骨髓衰竭性疾病贫血的治疗中广泛应用。目前, 我国临床上使用的 rHuEPO 主要有两种亚型, 分别为 rHuEPO-α 和 rHuEPO-β。rHuEPO-β 于 1990 年在全球首次上市, 1995 年在我国上市。为帮助临床医生深入了解 rHuEPO-β 的特点, 优化纠正贫血过程中 rHuEPO 的选择, 指导和规范临床应用, 我们参考国内外文献, 结合已发表的相关指南和共识, 经过多次专家会议讨论, 充分征询专家组意见, 制订了本共识。

1 重组人促红细胞生成素-β 的特点

1.1 普通重组人促红细胞生成素-β 的特点

1.1.1 合成及分子结构 rHuEPO-β 是通过基因重组技术在中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster ovary, CHO) 细胞中合成。内源性 EPO 是一种单链的酸性糖蛋白, 分子量为 30.4kD。内源性 EPO 是高度糖基化的糖蛋白, 包括肽链和糖链两部分, 肽链由 165 个氨基酸组成, 与 4 条低聚糖链由二硫键连接形成 4 个稳定的 α 螺旋结构^[1]。rHuEPO-β 与内源性 EPO 具有完全相同的氨基酸序列, 仅低聚糖链异构体的构成不同, 因此, 免疫学及生物学特性与内源性 EPO 极其相似。EPO 制剂的异构体组成受到用于纯化它的分离程序的影响, 不同制剂 EPO 异构体组成不同导致其免疫活性和生物活性方面存在差异。使用等电聚焦电泳, rHuEPO-α 可被分为 5 个异构体, rHuEPO-β 可被分为 6~7 个异构体^[2]。此外, rHuEPO-β 中四唾液酸化的碳水化合物残基比例明显高于 rHuEPO-α, 同时包含更多含有末端脱唾液酸 -Galβ1-4GlcNAc 的 N-聚糖、具有 Galβ1-4GlcNAc 重复序列的 N-聚糖、

四触角或 2, 6 分支的三触角 N-聚糖以及含有 Galβ1-3GalNAc 的 O-聚糖^[1-3]。有研究表明, 更多的异构体比例显示出更高的生物活性和更强的与 EPO 受体结合的能力; 含较高唾液酸含量的异构体具有较高的体内生物活性, 较长的血清半衰期和较慢的血清清除率^[4]。

1.1.2 药理作用 rHuEPO-β 与内源性 EPO 及 rHuEPO-α 一样, 主要通过 EPO 受体结合发挥作用。EPO 受体是一种由 484 个氨基酸残基和 1 个 N-聚糖组成的约 59 kD 的跨膜糖蛋白, 主要表达于红系集落刺激单位, 随着分化增殖和成熟, 表达逐渐减少, 到网织红细胞和成熟红细胞阶段就不再表达 EPO 受体。EPO 与 EPO 受体结合后激活细胞内 JAK-2 激酶, 同时 JAK-2、EPO 受体和其他信号蛋白被酪氨酸磷酸化, 磷酸化的 EPO 受体会诱导激活转录信号转导子和激活子, 例如 STAT-5、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI-3K) /AKT (蛋白激酶 B) 和 SHC/有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等, 从而促进红系定向干细胞分化。EPO 受体被酪氨酸磷酸酶 SHP-1 去磷酸化, 复合物被内化时, EPO 的作用即被终止^[5]。

此外, EPO 作为一种神经营养和神经保护因子, 可以与中枢神经系统表达的 EPO 受体结合, 对缺氧性脑损伤具有一定的治疗作用^[6]。在缺氧、创伤和炎症时, 很多组织在损伤区域周边能够产生 EPO 并发挥减轻损伤和促进修复的作用^[7]。EPO 还具备一定的免疫调节作用, 有研究表明, EPO 通过使巨噬细胞转向 M2 表型来调节巨噬细胞的极化并发挥抗炎作用, EPO 治疗可显著减少肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor α, TNF-α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和诱导性一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 阻断核转录因子 (nuclear transcription factor-κB, NF-κB) p65 的激活, 起到抑制炎症的作用^[7]。

1.1.3 给药方式与半衰期 rHuEPO-β 有皮下注射和静脉注射两种给药方式。有研究提示, 皮下注射 rHuEPO-β 40h 后血清 EPO 浓度略高于 rHuEPO-α 注射后。皮下注射 rHuEPO-β 半衰期为 (24.18±11.16)h, 而 rHuEPO-α 为 (19.39±10.71)h, 静脉注射 rHuEPO-

β 半衰期为(8.79±2.19)h, rHuEPO- α 半衰期为(6.77±2.71)h^[8]。维持同等的HGB水平, rHuEPO- β 皮下给药较静脉给药剂量能够节约24%^[9]。

1.1.4 储存条件 与其他短效rHuEPO一样, rHuEPO- β 在常温下不稳定, 需2~8℃冷藏储存。

1.2 长效rHuEPO- β 的特点

1.2.1 结构 甲氧基聚乙二醇重组人红细胞生成素 β 是一种持续性促红素受体激动剂(continuous erythropoietin receptor activator, CERA), 分子量60kD, 约为普通EPO的2倍。甲氧基聚乙二醇重组人红细胞生成素 β 与普通rHuEPO- β 不同之处在于, 在rHuEPO- β 当中的甲氧基聚乙二醇-丁酸与赖氨酸的N末端氨基或 ϵ 氨基之间的位置整合了酰胺键^[10]。

1.2.2 药理特性与给药方式 长效rHuEPO- β 也有皮下注射和静脉注射两种给药方式, 透析和非透析慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者皮下给药达到最大血清浓度(C_{max})时间为(15±7)h。血液透析对长效rHuEPO- β 的血清浓度没有影响。在CKD人群中药物清除率低[0.49~1.67ml/(h·kg)], 平均终末清除半衰期长(静脉注射平均为134h, 皮下注射平均为139h)^[11-12], 其半衰期显著延长的原理与EPO受体的亲和力下降了50~100倍有关^[5, 10, 13]。有细胞刺激研究表明, 与rHuEPO- β 相比, 长效制剂在体外的特异性活性降低, 但在体内的活性提高。因此, 在维持性血液透析贫血患者中, 本品采用每2周1次, 每次0.4 μ g/kg静脉注射的治疗方案与普通rHuEPO的120IU/(kg·周)(每周分3次静脉注射)治疗方案的临床疗效基本相同^[14]。

2 重组人促红细胞生成素- β 的临床应用

2.1 肾性贫血

2.1.1 治疗时机 ①建议肾性贫血患者rHuEPO- β 治疗前, 应首先纠正其他引起贫血的可逆因素(铁缺乏、炎症状态等); 纠正可逆因素后若HGB<100g/L, 建议开始rHuEPO- β 治疗。②为提高部分HGB>100g/L患者的生活质量, 可给予个体化rHuEPO- β 治疗方案。③合并有活动性肿瘤、脑卒中病史的患者, 尤其以治愈肿瘤为治疗目标者, rHuEPO- β 治疗需谨慎。

2.1.2 应用方法 非透析CKD和腹膜透析患者首选皮下注射给药, 也可采用静脉注射给药; 规律血液透析治疗患者可选择静脉或皮下注射给药。与等效的静脉给药相比, 皮下注射可以降低药物用量。rHuEPO- β 与rHuEPO- α 在肾性贫血治疗中的有效性和安全性比较中未观察到显著的差异^[15-16]。

2.1.2.1 初始治疗及剂量调整

(1) 初始剂量: 在血液透析患者, 贫血的纠正期起始剂量50~150IU/(kg·周), 非透析患者可酌情减量, 每周剂量50~100IU/kg, 均分1~3次给药。

(2) 剂量调整: 建议初始治疗时HGB增长速度控制在每月10~20g/L。①若每月HGB增长速度>

20g/L, 应减少25%~50%的rHuEPO- β 剂量。若每月HGB增长速度<10g/L, 应将rHuEPO- β 的剂量增加50%。②当HGB达到115g/L时, 应将rHuEPO- β 剂量减少25%。③当HGB达到目标值时, 推荐减少rHuEPO- β 剂量而非停用。④当出现rHuEPO- β 不良反应或rHuEPO- β 低反应性时, 需要重新评估。

(3) 最大剂量: 两种给药方式最大剂量均不超过720IU/(kg·周)。

2.1.2.2 维持治疗 建议HGB水平维持在110~130g/L。纠正期HGB达到靶目标后, 应先将用药量减至纠正期给药剂量的25%~50%, 可采用每周1次方式给药, HGB稳定的患者亦可改为每2周给药1次(2周剂量)。rHuEPO- β 一般用于长期治疗, 但如有需要, 可以随时终止治疗。

2.1.2.3 监测指标和频率

(1) HGB与网织红细胞: 初始纠正治疗阶段建议每月复查1次HGB和网织红细胞。维持治疗阶段建议非透析患者至少每3个月复查1次HGB, 透析患者每月复查1次HGB。

(2) 铁状态: 建议非透析和腹膜透析患者至少每3个月复查1次血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度, 血液透析患者每1~3个月复查1次血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度。铁代谢指标的靶目标为: 血清铁蛋白>100 μ g/L, 一般情况下 \leq 500 μ g/L, 转铁蛋白饱和度>20%, 若>50%建议停止补充铁剂。建议同时查血清/血浆C反应蛋白, 若C反应蛋白正常, 铁储备情况可依据血清铁蛋白判断。

2.1.3 特殊人群肾性贫血的治疗

2.1.3.1 儿童 与成人相比, 儿童肾性贫血发生较早, 进展速度快。根据2012年KDIGO指南推荐, 儿童肾性贫血治疗目标值为110~120g/L。虽然rHuEPO和铁剂已广泛用于儿童CKD贫血治疗, 但此前的临床指南对儿童患者rHuEPO的使用剂量建议较少。EPO在儿童体内的促进红细胞生成作用与成人类似^[17], 但儿童代谢清除率较高, 同时体内非造血性EPO结合位点较多, 造成EPO消耗加快以及儿童身体加速生长对EPO的需求增加, 因此, 单位体重应用剂量应高于成人^[18]。根据2021年《中国肾性贫血诊治临床实践指南》^[19]推荐, 儿童起始治疗剂量应根据CKD患儿的HGB水平、体重和临床情况酌定, rHuEPO起始剂量一般为每周80~120IU/kg, 5岁以下儿童或透析患者, 常需要更高剂量rHuEPO。非血透的CKD患儿适宜皮下注射, 而血透患儿皮下或静脉注射均可。根据2004年北美儿科肾脏移植合作研究(North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, NAPRTCS)的数据, 建议婴儿的rHuEPO剂量为275~350IU/(kg·周), 6岁以上儿童为200~250IU/(kg·周)^[18, 20]。

2.1.3.2 老年人 因老年CKD患者的共患疾病、日

常活动情况具有特殊性,需根据老年个人情况权衡治疗的获益。应用 rHuEPO 治疗的获益是显著减少对输血的需求,并改善贫血相关症状,而潜在的风险为增加脑卒中、血管通路阻塞和高血压。对于有活动性恶性肿瘤或近期恶性肿瘤病史的老年患者,特别是有望治愈的患者,不建议使用^[19]。有限的报道提示,老年患者对 rHuEPO- β 的反应性与年轻人相似,并不需要增加用量^[21-22]。

2.2 肿瘤化疗相关贫血 肿瘤化疗相关贫血(chemotherapy-related anemia, CRA)为肿瘤患者常见的不良反应,化疗药物可通过阻断红系前体细胞的合成直接影响骨髓造血,并且在重复化疗过程中该作用不断蓄积,导致贫血的发生率升高,严重程度随化疗周期增多而加重,同时铂类药物的广泛应用导致的肾毒性也为肿瘤化疗相关贫血发生的另一项重要因素。治疗过程中需警惕血栓事件或肿瘤进展时间缩短的风险。在接受治愈性治疗的恶性肿瘤患者中,应谨慎使用 rHuEPO- β 治疗^[23-24]。

2019 年《中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识》^[23] 建议 rHuEPO 初始剂量为 150IU/kg 或 10000IU,每周 3 次;或 36000IU,每周 1 次,皮下注射。4~6 周为 1 个疗程,评估后若 HGB 无上升,可调整为 300IU/kg 或 20000IU,每周 3 次;或 36000 IU/kg,每周 2 次。根据 HGB 调整剂量,维持 HGB 在 100~120g/L。

2.3 围术期贫血 围术期贫血可增加手术风险、术后感染及各项并发症、病死率,影响术后活动和功能恢复,增加术后输血风险,因此,在治疗原发病、营养支持、补充铁剂、输血等治疗的同时,可以给予 rHuEPO- β 治疗^[25-26]。根据专家共识推荐,术前 4 周开始可以使用 rHuEPO 每周 1 次,每次 600IU/kg 或 40000IU 静脉或皮下注射^[26],手术当天再用 1 次,或术前 3 周开始至手术当日每周 3 次,每次 150IU/kg^[27]。术后 HGB < 95g/L 患者于术后第 1 天开始应用 rHuEPO 10000IU/d,连用 5~7d^[26]。

2.4 骨髓衰竭性疾病的贫血 骨髓衰竭性疾病是一组由于造血干/祖细胞损伤引起的造血功能不良为主的疾病,表现为进行性、持续性的骨髓衰竭,大部分患者会出现难治性贫血。当上述患者出现症状性贫血时,rHuEPO- β 是可以选择的药物之一。其中,骨髓增生异常综合征以及再生障碍性贫血的疗效较好。rHuEPO- β 可以用于纯红细胞再生障碍的治疗,但不包括由 EPO 抗体介导的纯红细胞再生障碍^[28]。

3 重组人促红细胞生成素- β 使用的注意事项

3.1 红细胞生产刺激剂(erythropoiesis-stimulating agent, ESA)治疗低反应

3.1.1 定义 根据 2006 年美国国家肾脏基金会(K/DOQI)指南,ESA 治疗低反应定义:为维持某一 HGB 水平,ESA 用量显著增加或 ESA 剂量不变,HGB 明显下降,或 ESA 剂量增加到相当于每周

rHuEPO \geq 500IU/kg^[29]。

3.1.2 原因 造成 ESA 治疗低反应的常见原因有铁缺乏、甲状旁腺功能亢进、炎症和/或感染状态、营养不良、维生素 B₁₂ 或叶酸缺乏、透析不充分等。较少见原因有 EPO 抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA)、溶血性贫血、慢性失血、恶性肿瘤、放化疗、血管紧张素转化酶抑制剂和/或血管紧张素受体拮抗剂类药物的使用及获得性免疫缺陷综合征等。

3.1.3 处理 ①评估患者 ESA 低反应性的类型,筛查潜在的原因,针对 ESAs 低反应性的特定原因进行治疗。②评估 rHuEPO- β 保存的规范性:2~8℃,运输时冷藏如间断,时间不可超过 5d,温度不可超过 25℃。③纠正左卡尼汀缺乏:左卡尼汀可以改善 EPO 抵抗,使透析患者贫血治疗额外获益。④可尝试更换为低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI):但目前证据非常有限。

3.2 常见不良反应及应对策略 rHuEPO- β 等 rHuEPO 产品临床应用多年,未有急性毒性反应的报道^[30]。在长期应用的过程中可能出现以下不良反应。

3.2.1 高血压 高血压为 rHuEPO- β 治疗过程中最常见的不良反应。治疗中应避免 HGB 上升过快,出现后首先降压药物处理,一般不需要停用 rHuEPO- β 治疗,若出现难治性高血压,需要将 rHuEPO- β 减量或停药,必要时更换其他改善贫血的药物如 HIF-PHI。

3.2.2 血栓形成 在血透患者的治疗中,常见表现为动静脉内瘘处血栓形成,易发生于有低血压趋势或者其动静脉瘘出现狭窄、动脉瘤的患者。主要通过避免 HGB 过快升高预防其发生,发生后需根据病情外科或介入治疗血栓。

在肿瘤患者中,rHuEPO- β 治疗的患者血栓的发生率略高于未经治疗的患者,甚至有 meta 分析显示,rHuEPO 使伴有贫血的肿瘤患者罹患静脉血栓栓塞症风险升高 1.52~1.57 倍^[31-32],rHuEPO- β 没有被报道与其他剂型的 rHuEPO 相比在这方面有明显不同。因此,肿瘤患者也需监测并控制 HGB 升高的速度,同时尽早行血栓风险评估,必要时及时开启抗凝治疗。

3.2.3 纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia, PRCA) PRCA 是以低网织红细胞计数和骨髓原始红细胞丢失为特征的一种罕见贫血综合征。EPO 抗体介导的 PRCA 病因为机体产生抗 EPO 的中和抗体,不仅中和了治疗性 EPO 的活性,而且中和了内源性 EPO,从而停滞了骨髓中的红细胞生成,发生率每年小于 0.03/万^[33],尽管罕见,但属于一种严重的并发症。发病机制与 EPO 药品的免疫源性有关,而后者与药品氨基酸序列或糖基化模式的变化、储存条件、制剂中污染物或杂质的存在、剂量、给药途径、治疗持续时间和患者的遗传特征导致氧化相关的蛋白变性或聚集等因素有关^[34]。

3.2.3.1 PRCA 的诊断 当 rHuEPO 治疗超过 4 周并出现以下情况时需考虑抗 EPO 抗体介导的 PRCA: HGB 以每周 5~10g/L 的速度快速下降, 或需要以 1~2 周的频率输红细胞以维持 HGB 水平; 网织红细胞绝对计数 $< 10 \times 10^9/L$, 且血小板和白细胞计数正常。确诊必须存在血清 EPO 抗体检测阳性, 以及骨髓活检提示不存在或几乎不存在红系细胞。

3.2.3.2 PRCA 的治疗 ①对于疑似或确诊抗 EPO 抗体介导的 PRCA 的患者, 需停止 rHuEPO- β , 并且也不能转换为其他类型的 EPO; ②最有效的治疗是肾移植, 其次是免疫抑制治疗; ③可试用大剂量丙种球蛋白或血浆置换。

3.2.4 其他 其他不良反应包括罕见的皮肤反应、过敏样反应、血小板升高、消化道症状、癫痫、肢体疼痛、肌肉痉挛等。

4 重组人促红细胞生成素- β 的独特获益

4.1 PRCA 发生率低 rHuEPO- β 引起的 PRCA 较 rHuEPO- α 更少见, 发生率极低^[34-35]。1998—2003 年, Eprex (一种 rHuEPO- α 制剂) 诱发的 PRCA 人数达到近年来的峰值 27/(10 万·年), 大约是 rHuEPO- β 的 10 多倍, 一定程度上与 Eprex 产品自 1998 年更换辅料制剂有关^[36]。在 GAIN 研究中, 4264 例血液透析患者接受了 rHuEPO- β 治疗, 其中 2455 例患者完成了 18 个月的治疗, 均未检测到 EPO 抗体, 也无 PRCA 发生^[9]。

4.2 有效血药浓度高 虽然在体外实验当中使用生物检测法或免疫检测法检测的 rHuEPO- β 和 rHuEPO- α 浓度是一致的, 但体内研究发现 2000IU 的 rHuEPO- β 和 rHuEPO- α 在体内实际发挥促进红细胞生成作用折合的估测有效浓度差异有显著性, 分别为 2410IU 和 1950IU ($P < 0.05$), 并且 rHuEPO- β 在体内实验估测的有效浓度明显高于体外实验^[2]。在一项纳入 217 个中心 4264 例患者的前瞻性研究中, 在 3 个月的回顾期内, 48.1% 患者使用 rHuEPO- α , 平均剂量为 7289IU/周, 47.7% 使用 rHuEPO- β , 平均剂量为 7646IU/周, 2.8% 使用阿法达贝泊, 平均剂量为 7642IU/周, 1.4% 不详。在随后 18 个月观察期内推荐患者接受皮下注射 rHuEPO- β 治疗, HGB 大于 11g/dl 的患者比率从 48.3% 逐渐上升至 59%^[9]。此外, 一项来自英国的研究在 79 例透析患者中观察到将 rHuEPO- β 更换为 rHuEPO- α 时, 为维持达标的 HGB 水平, 剂量需从每周 6733 (750~30000)IU 提高至 9000 (250~30667) IU ($P < 0.001$)^[37]。另外, 在维持治疗期部分患者的 rHuEPO- β 给药频率可拉长^[1]。这些结果在临床工作中验证了 rHuEPO- β 的有效血药浓度可能较高, 维持相同的 HGB 水平可以尝试小于 rHuEPO- α 的剂量。

4.3 半衰期略长 rHuEPO- β 无论静脉还是皮下注射半衰期略长于 rHuEPO- α ^[8], 这可能与 rHuEPO- β 所含唾液酸化的碳水化合物残基含量较高等原因有关。

4.4 配方优势 rHuEPO- β 采用了聚山梨醇酯-20、甘氨酸、5 种其他氨基酸的复合物、氯化钙、尿素作为稳定剂, 不含人类血清白蛋白, 因此, 对人血白蛋白成分过敏者也适用。

4.5 注射痛感低 大多数成年人评价, 与 rHuEPO- α 相比, rHuEPO- β 皮下注射产生的痛感非常轻微^[38], 这可能与 rHuEPO- β 制剂采用的是独特的鲁尔针头, 制剂成分不包含白蛋白, 而成分中所含有的聚山梨醇酯-20 可能有一定的局部麻醉作用等因素有关。

中国医药教育协会泌尿与血液净化专业委员会《重组人促红细胞生成素- β 的特点及临床应用专家共识》专家组成员:

刘文虎 (首都医科大学附属北京友谊医院肾内科); 毛永辉 (北京医院肾内科); 李冀军 (解放军总医院第四医学中心肾内科); 伦立德 (空军特色医学中心肾内科); 涂晓文 (火箭军总医院肾内科); 林攀 (复旦大学附属中山医院肾内科); 丁小强 (复旦大学附属中山医院肾内科); 蒋更如 (上海交通大学附属新华医院肾内科); 汪年松 (上海交通大学附属第六人民医院肾内科); 郭志勇 (海军军医大学第一附属医院肾内科); 闫铁昆 (天津医科大学总医院肾内科); 夏天 (天津医科大学第二医院肾内科); 何娅妮 (重庆大坪医院肾内科); 林洪丽 (大连医科大学附属第一医院肾内科); 邹洪斌 (吉林大学第二附属医院肾内科); 吴广礼 (白求恩国际和平医院肾内科); 张海松 (河北大学附属医院肾内科); 邵凤民 (河南省人民医院肾内科); 张宏涛 (河南省人民医院肾内科); 邢昌赢 (南京医科大学第一附属医院肾内科); 梁馨苓 (广东省人民医院肾内科); 周竹 (昆明医科大学第一附属医院肾内科); 李文歌 (中日友好医院肾病科); 刘琳 (中日友好医院肾病科); 卓莉 (中日友好医院肾病科)

执笔者: 刘琳, 林攀, 卓莉, 丁小强, 李文歌

通信作者: 李文歌, 邮箱: wenge_lee2002@126.com, 丁小强, 邮箱: ding.xiaoqiang@zs-hospital.sh.cn

参考文献:

- [1] HORL W H. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease[J]. *Drugs*, 2013, 73(2): 117-130.
- [2] STORRING P L, TIPLADY R J, GAINES DAS R E, et al. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties[J]. *Br J Haematol*, 1998, 100(1): 79-89.
- [3] DEICHER R, HORL W H. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease[J]. *Drugs*, 2004, 64(5): 499-509.
- [4] EGRIE J C, BROWNE J K. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(Suppl 3): 3-13.
- [5] JELKMANN W. Physiology and pharmacology of erythropoietin[J]. *Transfus Med Hemother*, 2013, 40(5): 302-309.
- [6] HEMANI S, LANE O, AGARWAL S, et al. Systematic review of erythropoietin (EPO) for neuroprotection in human studies[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 732-739.
- [7] PENG B, KONG G, YANG C, et al. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 79.
- [8] HALSTENSON C E, MACRES M, KATZ S A, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 50(6): 702-712.
- [9] RATH T, MACTIER R A, WEINREICH T, et al. Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin beta in maintaining common haemoglobin targets in routine clinical practice in Europe: the GAIN study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(4): 961-970.
- [10] CURRAN M P, MCCORMACK P L. Methoxy polyethylene glycol-

- epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease[J]. *Drugs*, 2008, 68(8): 1139-1156.
- [11] MACDOUGALL I C, ROBSON R, OPATRNA S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C. E. R. A.) in patients with chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(6): 1211-1215.
- [12] SCHMID H. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for the treatment of anemia associated with chronic renal failure[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(1): 5-20.
- [13] JARSCH M, BRANDT M, LANZENDORFER M, et al. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C. E. R. A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay[J]. *Pharmacology*, 2008, 81(1): 63-69.
- [14] KLINGER M, ARIAS M, VARGEMEZIS V, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(6): 989-1000.
- [15] AZMANDIAN J, ABBASI M R, POURFARZIANI V, et al. Comparing therapeutic efficacy and safety of epoetin beta and epoetin alfa in the treatment of anemia in end-stage renal disease hemodialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(4): 251-259.
- [16] PALMER S C, SAGLIMBENE V, MAVRIDIS D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(12): CD010590.
- [17] RORT R E, KIEPE D, GUILDER M V, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of renal anaemia in Children[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(1): 57-70.
- [18] ATKINSON M A, FURTH S L. Anemia in children with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(11): 635-641.
- [19] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [20] KOSHY S M, GEARY D F. Anemia in children with chronic kidney disease[J]. *Pediatric Nephrol*, 2008, 23(2): 209-219.
- [21] NICHOLAS J C. A study of the response of elderly patients with end-stage renal disease to epoetin alfa or beta[J]. *Drugs Aging*, 2004, 21(3): 187-201.
- [22] MUSIO F. Kidney disease and anemia in elderly patients[J]. *Clin Geriatr Med*, 2019, 35(3): 327-337.
- [23] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(17): 869-875.
- [24] CSCO 肿瘤相关性贫血专家委员会. EPO 治疗肿瘤相关性贫血中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(10): 925-936.
- [25] 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项《关节置换术安全性与效果评价》项目组. 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医疗保健国际交流促进会骨科分会关节外科委员会. 中国髌、膝关节置换术加速康复——围术期贫血诊治专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9(1): 10-15.
- [26] 周宗科, 翁习生, 孙天胜等. 中国骨科手术加速康复——围术期血液管理专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2017, 10(1): 1-7.
- [27] 北京医学会输血医学分会, 北京医师协会输血专业专家委员会. 患者血液管理——术前贫血诊疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(30): 2386-2392.
- [28] 中华医学会血液学分会红细胞学组. 重组人促红细胞生成素治疗骨髓衰竭性疾病贫血专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(42): 3396-4000.
- [29] KD O Q I. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(Suppl 3): S11-S145.
- [30] HAHN D, ESEZOBOR C I, ELSERAFY N, et al. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD011690.
- [31] BENNETT C L, SILVER S M, DJULBEGOVIC B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia[J]. *JAMA*, 2008, 299(8): 914-924.
- [32] TONIA T, METTLER A, ROBERT N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12(12): CD003407.
- [33] MACDOUGALL I C, ROGER S D, DE FRANCISCO A, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights[J]. *Kid Int*, 2012, 81(8): 727-732.
- [34] SCHELLEKENS H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? [J]. *NDT Plus*, 2009, 2(Suppl_1): i27-i36.
- [35] KOREN E, ZUCKERMAN L A, MIRE-SLUI S A R. Immune responses to therapeutic proteins in humans--clinical significance, assessment and prediction[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2002, 3(4): 349-360.
- [36] BENNETT C L, COURNOYER D, CARSON K R, et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project[J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3343-3347.
- [37] LOUGHNAN A, ALI G R, ABEYGUNASEKARA S C. Comparison of the therapeutic efficacy of epoetin beta and epoetin alfa in maintenance phase hemodialysis patients[J]. *Renal failure*, 2011, 33(3): 373-375.
- [38] MORRIS K P, HUGHES C, HARDY S P, et al. Pain after subcutaneous injection of recombinant human erythropoietin: does Emla cream help? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1994, 9(9): 1299-1301.

收稿日期: 2022-07-01; 修回日期: 2022-07-13
(本文编辑: 王丽)

造血干细胞移植女童患者生育力保护中国专家共识

中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会, 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学分会

关键词: 造血干细胞移植; 生育力保护; 卵巢组织冻存; 专家共识

中图分类号: R457.7; R711.75 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2022) 09-1027-06

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2022.09.006

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是通过超大剂量放疗或化疗, 清除体内的肿瘤细胞、异常克隆细胞, 同时摧毁受者的免疫系统, 减少或消除受者对供者造血干细胞的排斥反应, 然后再回输自身 (自体) 或他人

(异基因) 的造血干细胞, 重建正常造血和免疫功能的一种治疗手段。

1 造血干细胞移植现状

HSCT 最常见的适应证是血液系统疾病, 包括血液系统恶性肿瘤, 如白血病、淋巴瘤、多发性骨