

罗沙司他治疗 α -地中海贫血一例

陈文¹, 瞿波¹, 何金室², 朱家恒², 何玉华^{1*}

1. 成都中医药大学附属医院 肾病一科, 成都 610075; 2. 成都中医药大学 临床医学院, 成都 610075

【摘要】 本文报道了1例罗沙司他治疗 α -地中海贫血患者, 该患者既往长期呈现中度贫血, 曾多次因重度贫血而输血治疗, α -地中海贫血基因型为--^{SEA}/- $\alpha^{3.7}$, 经罗沙司他治疗后贫血程度明显改善, 血红蛋白达到正常水平。

【关键词】 罗沙司他; α -地中海贫血; 血红蛋白

【中图分类号】 R973.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2023)07-0087-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.018

Roxadustat in the treatment of alpha-thalassemia: a case report

CHEN Wen¹, QU Bo¹, HE Jin-shi², ZHU Jia-heng², HE Yu-hua^{1*}

1. Department of Nephropathy, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China; 2. Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

【Abstract】 In this paper, we report a case of alpha-thalassemia treated with roxadustat. The patient had a long history of moderate anemia and had received multiple blood transfusions due to severe anemia. The genotype of the patient's alpha-thalassemia was --^{SEA}/- $\alpha^{3.7}$. After treatment with roxadustat, the degree of anemia was obviously improved and hemoglobin reached normal levels.

【Key words】 roxadustat; alpha-thalassemia; hemoglobin

正常成人血红蛋白由一对 α 和 β 珠蛋白肽链组成^[1], α -地中海贫血患者由于 α -珠蛋白肽链的合成受到部分或完全抑制, 导致血红蛋白合成不足而引发遗传性溶血性贫血。目前对于地中海贫血的治疗包括输血联合铁螯合治疗、脾脏切除和造血干细胞移植, 而基因和基因组编辑疗法代表了一个未来的治疗目标^[2]。本文介绍了1例 α -地中海贫血合并慢性肾脏病的老年女性患者, 经罗沙司他治疗后贫血程度明显改善, 血红蛋白达到正常水平, 期为临床研究和治疗 α -地中海贫血提供参考。

1 病例介绍

患者, 女性, 70岁, 身高156 cm, 体质量56 kg。

2021年7月21日于成都中医药大学附属医院门诊初诊, 自诉近1月余活动后心慌、头昏、乏力进行性加重。查体: 血压: 120/67 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 精神欠佳, 贫血貌, 全身皮肤及巩膜轻度黄染, 睑结膜苍白, 心率82次, 心律齐, 二尖瓣听诊区闻及收缩期高调机械瓣膜音, 余查体正常。既往史及家族史: 有痛风性关节炎病史, 半年前因痛风性关节炎急性发作住院, 首次发现血肌酐升高为105.0 μ mol/L, 后多次查血肌酐水平, 波动在100.0~145.0 μ mol/L之间; 9余年前因二尖瓣关闭不全和病态窦房结综合征行二尖瓣人工瓣膜置换术和心脏起搏器植入术; 曾多次因重度贫血行输血治疗; 患者哥哥确诊为地中海贫血。辅助检查: ①血常规, 红细胞 $3.4 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白65.0 g/L, 红细胞压积21.5%, 平均红细胞体积63.6 fL, 平均红

*通信作者: 何玉华, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合防治内科疾病。E-mail: 343968641@qq.com

细胞血红蛋白含量 19.3 pg, 平均红细胞血红蛋白浓度 303.0 g/L, 红细胞分布宽度变异系数 25.4%, 红细胞分布宽度 54.7 fL, 血小板 $232.0 \times 10^9/L$; ②贫血相关指标, 血转铁蛋白 1.9 g/L, 维生素 B₁₂ 166.0 pmol/L, 叶酸 >54.6 nmol/L, 铁蛋白 588.7 μg/L; ③血红蛋白电泳分析, 血红蛋白 F 0%, 血红蛋白 A 98.3%, 血红蛋白 A₂ 1.7%, 血红蛋白 E 0%, 血红蛋白 H 0%, 异常血红蛋白 0%; ④血清总铁结合力 51.4 μmol/L, 血清铁 14.6 μmol/L, 不饱和铁结合力 36.8 μmol/L, 转铁蛋白饱和度 28.5%; ⑤肝肾功能, 肌酐 138.8 μmol/L, 总蛋白 58.3 g/L, 白蛋白 39.5 g/L, 球蛋白 18.8 g/L; ⑥血清免疫固定电泳和尿免疫固定电泳未见单克隆性浓聚条带; ⑦骨髓穿刺活检提示, 骨髓有核细胞增生明显活跃, 粒系、红系和巨系三系细胞增生, 红系比例增高, 细胞形态符合小细胞低色素性贫血骨髓象。2021年7月28日检测结果为α-地中海贫血基因缺失, 基因型为--^{SEA}/-α^{3.7}。诊断为慢性肾脏病3b期(痛风性肾病)、α-地中海贫血(中度贫血)、痛风性关节炎、二尖瓣人工瓣膜置换术联合心脏起搏器植入术后。

2 治疗经过

予以药用炭胶囊 1.5 g 口服, 每日 3 次, 吸附肠道肌酐、尿酸, 非布司他片 20 mg 口服, 每日 1 次, 抑制尿酸生成。患者就诊前在外院曾使用重组人促红素纠正贫血, 但疗效欠佳, 经征求患者同意后于 2021 年 7 月 21 日首次使用罗沙司他胶囊 50 mg/次口服, 每周 3 次, 纠正贫血, 并定期复查患者血常规、肝肾功能、凝血功能等指标以及严密观察患者用药后的不良反应。2021 年 7 月 28 日服用药物后首次复查, 血常规示血红蛋白 77.0 g/L, 患者贫血程度较前改善, 当天患者在四川大学华西医院完成地中海贫血基因检测后确诊为α-地中海贫血基因缺失型属于血红蛋白 H 病, 观察到患者使用罗沙司他胶囊后血红蛋白升高, 遂嘱其继续口服 50 mg/次, 每周 3 次。2022 年 1 月 24 日复诊时, 因患者近半年血红蛋白波动在 90.0~100.0 g/L 之间, 未进一步升高, 故调整罗沙司他胶囊剂量为 100 mg/次口服, 每周 3 次。2022 年 2 月 23 日复查, 血红蛋白 125.0 g/L, 已达到正常水平, 血清铁蛋白 408.8 μg/L。患者在该院门诊长期随访就诊期间未

再行输血治疗, 未发生血栓栓塞性事件及严重的肝肾功能损伤, 通过口服药用炭胶囊后血肌酐水平逐渐降低达到正常水平。患者服用罗沙司他胶囊前后血红蛋白和血肌酐水平变化见表 1。

表 1 服用罗沙司他胶囊前后血红蛋白和血肌酐水平变化

日期	罗沙司他胶囊 (mg/次, 每周 3 次)	血红蛋白 (g/L)	血肌酐 (μmol/L)
2021 年 7 月 7 日	0	51.0	126.5
2021 年 7 月 12 日	0	65.0	-
2021 年 7 月 28 日	50	77.0	116.0
2021 年 8 月 25 日	50	102.0	110.7
2021 年 9 月 15 日	50	91.0	-
2021 年 10 月 11 日	50	91.0	112.7
2021 年 11 月 17 日	50	100.0	95.6
2022 年 2 月 23 日	100	125.0	104.9
2022 年 3 月 28 日	100	102.0	89.4
2022 年 5 月 25 日	100	132.0	87.4

注: - 表示无数据

3 讨论

本例患者既往长期检测血常规提示小细胞低色素贫血, 贫血程度呈中度至重度, 患者就诊于该院前在外院曾诊断为肾性贫血而使用重组人促红素纠正贫血, 但贫血未改善, 最后确诊为α-地中海贫血。目前α-地中海贫血尤其是中间型血红蛋白 H 病的治疗主要为输血联合铁螯合治疗, 但研究显示特定的铁螯合剂可能会导致肾脏损害^[3], 有加重该患者慢性肾脏病的风险, 且定期输血和铁螯合都是昂贵的终身治疗方式^[4]; 脾脏切除术往往适用于血红蛋白 H 病属于非基因缺失型的患者, 且脾切除术会增加血栓形成的概率^[5]; 造血干细胞移植因存在移植术后调理、移植物抗宿主病和移植失败导致的 5%~10% 死亡率往往降低患者对这种治疗方法的接受度^[6], 而基因治疗技术有望在未来彻底治愈地中海贫血。因此, 积极研究和开发新的药物治疗地中海贫血及其相关并发症成为目前急需解决的问题。

在国内外的数据库和文献搜索引擎(如 PubMed、Cochrane Library、ScienceDirect、Embase、EBSCO、

中国知网、万方数据库、维普数据库等)中未发现罗沙司他胶囊治疗地中海贫血的相关文献报道和临床研究。仅在万方数据库中检索到1篇文献,1例84岁 β -地中海贫血合并肾性贫血的老年女性,开始使用重组人促红素治疗贫血未得到纠正,改为口服罗沙司他胶囊后贫血明显改善,说明罗沙司他胶囊对合并有地中海贫血的肾性贫血患者有效^[7]。

罗沙司他是首个上市的低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducing factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI),已获批使用于治疗慢性肾病和骨髓增生异常综合征患者的贫血^[8]。低氧诱导因子(hypoxia-inducing factor, HIF)是一种异源二聚体转录因子,参与低氧时内源性促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的合成,其活性受低氧诱导因子脯氨酰羟化酶(hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase, HIF-PHD)调节。这些酶调节 HIF- α 亚基的稳定性,维持缺氧程度和 HIF 活性之间的平衡,从而影响内源性 EPO 的产生。HIF 转录因子由 2 个亚基组成,一个是氧敏感的 α 亚基(HIF- α),另一个是结构性表达的 β 亚基(HIF- β)。在低氧条件下, α 亚基被降解,并将其移位到细胞核,与 HIF- β 形成异源二聚体,从而激活 HIF-1 和 HIF-2 的基因转录。HIF-2 负责调节 EPO 的产生,同时 HIF-2 能够抑制铁调素的转录,提高铁的利用率。

本例患者属于 α -地中海贫血中间型的血红蛋白 H 病,既往曾多次输血治疗纠正重度贫血,2021 年 7 月 21 日初次使用罗沙司他胶囊 50 mg 口服每周 3 次,并于 2022 年 1 月 24 日调整剂量为 100 mg 口服每周 3 次后,复查血常规均提示血红蛋白的升高,后续随访复查血常规示血红蛋白已达到正常水平;而根据文献记载非输血依赖型的血红蛋白 H 病患者血清铁蛋白 $\geq 800 \mu\text{g/L}$ 时,铁过载相关并发症的风险升高^[9],该患者使用罗沙司他胶囊后血清铁蛋白水平较用药前降

低(从用药前的 $588.7 \mu\text{g/L}$ 下降到用药后的 $408.8 \mu\text{g/L}$)。罗沙司他的应用纠正了该患者既往长期 α -地中海贫血导致的慢性贫血病程,其机制可能是 HIF-PHI 促进内源性 EPO 的产生同时下调铁调素,改善体内铁的代谢^[10],尤其是促进肠道吸收铁、巨噬细胞释放铁,加强铁转运至骨髓细胞促进造血,避免铁在体内的过度沉积。

综上所述, α -地中海贫血合并慢性肾脏病的老年女性患者经口服罗沙司他胶囊后贫血程度明显改善,血红蛋白达到正常水平,希望本例报道为医师在诊治地中海贫血时提供新的临床思路,也为地中海贫血研究方向提供有益的探索。

【参考文献】

- [1] Piel FB, Weatherall DJ. The α -thalassemias[J]. N Engl J Med, 2014, 371(20):1908-1916.
- [2] De Simone G, Quattrocchi A, Mancini B, et al. Thalassemias: from gene to therapy[J]. Mol Aspects Med, 2022, 84:101028.
- [3] Ziyadeh FN, Musallam KM, Mallat NS, et al. Glomerular hyperfiltration and proteinuria in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 121(3/4):c136-c143.
- [4] Jagannath VA, Fedorowicz Z, Al Hajeri A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for people with β -thalassaemia major [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 11(11):CD008708.
- [5] Vichinsky EP. Clinical manifestations of α -thalassemia[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(5):a011742.
- [6] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia[J]. Lancet, 2018, 391(10116):155-167.
- [7] 刘源,李念夷,张倩.低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗地中海贫血伴肾性贫血1例[J].复旦学报(医学版),2022,49(1):156-158.
- [8] Parisi S, Finelli C, Fazio A, et al. Clinical and molecular insights in erythropoiesis regulation of signal transduction pathways in myelodysplastic syndromes and β -thalassemia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):827.
- [9] 程海灵,刘容容.血红蛋白 H 病的治疗进展[J].中国比较医学杂志,2019,29(12):110-115.
- [10] Hirota K. HIF- α prolyl hydroxylase inhibitors and their implications for biomedicine: a comprehensive review[J]. Biomedicine, 2021, 9(5):468.

收稿日期:2022-11-16

本文编辑:任洁