

# 低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂治疗 地中海贫血伴肾性贫血 1 例

刘 源<sup>1,3</sup> 李念夷<sup>2</sup> 张 倩<sup>1△</sup> 陈 靖<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院肾内科, <sup>2</sup>血液科 上海 200040; <sup>3</sup>黑龙江省鸡西市鸡矿医院肾内科 鸡西 158100)

**【摘要】** 本文报告 1 例低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)治疗地中海贫血合并肾性贫血的病例。患者为老年女性,患有 $\beta$ 地中海贫血,突变基因 CD41-42 杂合,因高血压、糖尿病进展为尿毒症,并发肾性贫血。应用促红细胞生成素治疗后,患者贫血不能纠正,长期依赖输血,后改用 HIF-PHI 罗沙司他治疗有效。

**【关键词】** 低氧诱导因子 1(HIF-1); 脯氨酸羟化酶抑制剂(PHI); 地中海贫血

**【中图分类号】** R556.7 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.01.023

## Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor in the treatment of thalassemia with renal anemia: a case report

LIU Yuan<sup>1,3</sup>, LI Nian-yi<sup>2</sup>, ZHANG Qian<sup>1△</sup>, CHEN Jing<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Hematology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; <sup>3</sup>Department of Nephrology, Jikuang Hospital, Jixi 158100, Heilongjiang Province, China)

**【Abstract】** We reported a case of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor(HIF-PHI) in the treatment of thalassemia combined with renal anemia. The patient was an elderly female with  $\beta$ -thalassemia, heterozygous for the mutant gene CD41-42, and progressed to uremia due to hypertension and diabetes. After treatment with erythropoietin, the patient's renal anemia could not be corrected, and she relied on blood transfusion for a long time. HIF-PHI Roxadustat is effective in treating this patient.

**【Key words】** hypoxia inducible factor 1 (HIF-1); prolyl hydroxylase inhibitor (PHI); thalassemia

作为治疗肾性贫血的新型药物,低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)通过模拟脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PH)的底物酮戊二酸来竞争性抑制 PH,模拟机体缺氧<sup>[1]</sup>。研究证实, HIF-PHI 可改善非透析和透析的慢性肾脏病患者的肾性贫血,不受炎症及缺铁因素影响<sup>[2-3]</sup>。然而 HIF-PHI 对地中海贫血是否有效,目前尚无报道。罗沙司他是全球首个 HIF-PHI,本文报道 1 例地中海贫血合并肾性贫血应用罗沙司他的诊治过程。

**病历资料** 患者 84 岁,女性,14 岁时诊断为贫血,15 岁时发现泡沫尿及血压升高,具体病情不详,未接受系统治疗。50 余年前发现糖尿病,具体诊疗过程不详。外周血中血红蛋白浓度为 80~100 g/L,未予以特殊治疗。

**实验室检查** 2014 年因血肌酐升高就诊于复旦大学附属华山医院,测得血肌酐 482  $\mu$ mol/L,血红蛋白 89 g/L,平均红细胞体积 68.5 fL,平均红细胞血红蛋白量 22.6 pg,平均红细胞血红蛋白浓度 329 g/L,铁蛋白 580 ng/mL,未饱和转铁蛋白铁结合力

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: qianzhang@fudan.edu.cn

网络首发时间:2021-12-28 19:41:54 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20211227.1442.004.html>

23.9  $\mu\text{mol/L}$ , 总铁结合力 38.4  $\mu\text{mol/L}$ , 血清铁 14.5  $\mu\text{mol/L}$ , 铁饱和度 38%, 血钙 2.15 mmol/L, 血磷 1.76 mmol/L, 白蛋白 34 mmol/L, 二氧化碳结合力 26.5 mmol/L, 甲状旁腺素 222 ng/L。2018年8月检测患者地中海贫血基因, 诊断为 $\beta$ 地中海贫血, 突变基因 CD41-42 杂合。排除恶性肿瘤、感染、失血等其他原因导致的贫血。

**诊断** 慢性肾脏病5期伴 $\beta$ 地中海贫血。

**入院后处理** 行左腕动静脉内瘘成形术。2014年8月起每周3次血液透析治疗。血压 190/110 mmHg (1 mmHg=0.133kPa, 下同), 应用美托洛尔缓释片 23.75 mg (qd), 硝苯地平控释片 30 mg (qd), 缬沙坦胶囊 80 mg (qd), 血压控制较好。同时经验性给予重组人促红细胞生成素 (recombination human erythropoietin, rhEPO) 15 000 IU, 每周1次, 改善贫血。2015年患者开始出现乏力、头晕, 检测血红蛋白较前低下, 贫血加重, 血红蛋白波动于 50~60 g/L,

在 rhEPO 继续使用的基础上, 予以输血支持治疗, 2015年共输血 10次, 2016年7次, 2017年5次, 2018年9次, 每次均输注红细胞悬液 200 mL, 最后一次输血时间为 2018年8月。期间继续配合 rhEPO 应用, 因多次输血导致患者体内铁负荷过多, 同时给予去铁胺治疗。由于患者长期应用 rhEPO 治疗且 2018年以前本院未开展促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 及 EPO 抗体检测项目, 故未检测外周血中 EPO 浓度及抗体变化情况。

由于患者血红蛋白仍升高不理想 (60~80 g/L) 基因型鉴定明确患有 $\beta$ 地中海贫血, 于 2019年10月开始口服罗沙司他胶囊, 同时停用 rhEPO。罗沙司他起始剂量为 70 mg (tiw), 2019年12月调整至 100 mg (tiw)。因效果不明显, 2020年4月增加至口服 120 mg (tiw), 血红蛋白逐渐上升, 由 82 g/L 上升至 106 g/L, 同时伴有铁蛋白水平下降 (图1)。

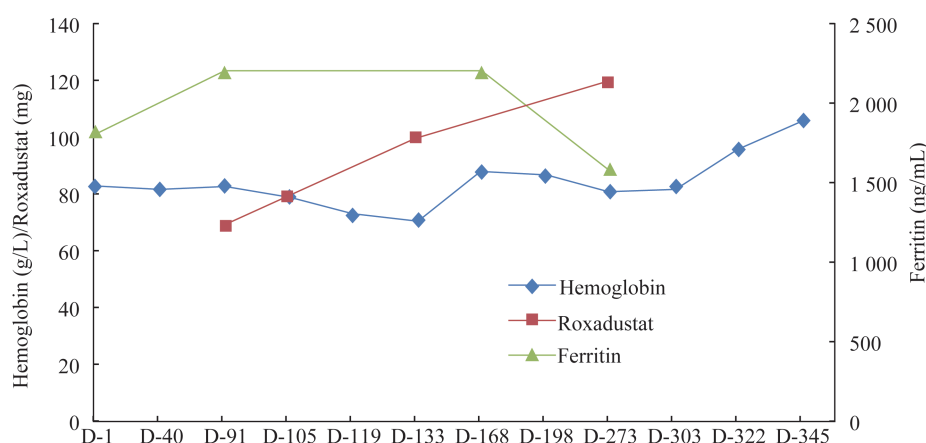


图1 患者应用罗沙司他后血红蛋白和铁蛋白变化情况

Fig 1 The hemoglobin and ferritin concentration of the patient after admission of Roxadustat

**讨论** HIF 是机体内一类重要的转录因子。正常氧浓度时, HIF 的脯氨酸基团被 PH 羟化, HIF 发生降解。反之, 机体缺氧时, HIF 通路激活, HIF 通过上调 EPO 基因转录, 激活铁的摄取和转运相关基因, 增加机体铁的动员和利用, 协调红细胞的生成<sup>[4]</sup>。当肾功能下降时, 肾脏对缺氧敏感度降低, HIF 通路不被激活, EPO 合成分泌减少, 不足以维持红细胞的生成<sup>[4]</sup>。此外, 由于慢性肾脏病时机体存在微炎症状态, 肝脏分泌铁调素增加, 出现铁利用障碍, 最终导致贫血难以纠正。因此, 贫血是慢性肾脏病患者的严重并发症之一。

地中海贫血病是指珠蛋白生成障碍性贫血, 它

的发病原因是珠蛋白基因发生致病变异而打乱了正常的 $\alpha$ 珠蛋白与 $\beta$ 珠蛋白生成比例。正常人有 2 个 $\beta$ 珠蛋白基因, 每条染色体上 1 个。这些基因中的 1 个或 2 个突变可导致表达减少或完全缺失 ( $\beta^0$ ), 从而引起 $\beta$ 地中海贫血。由于 $\beta$ 珠蛋白在婴儿期开始表达, 地中海贫血表型通常在出生后第 1 年开始出现, 而新生儿没有症状<sup>[5]</sup>。询问患者家族史得知, 其母亲、兄弟姐妹 4 人、儿子和孙子均有贫血。患者基因检测为 $\beta$ 地中海贫血, 突变基因 CD41-42 杂合, 未患尿毒症时贫血症状不显著, 未给予治疗。随着肾脏病进展, 该患者贫血较前显著加重。由于该患者在原有地中海贫血基础上叠加肾性贫血,

rhEPO 治疗效果差,需要不定期输血纠正贫血。在口服 HIF-PHI 后,血红蛋白由 82 g/L 缓慢上升至 106 g/L,同时伴有铁蛋白下降,铁利用改善,未再输血治疗。这提示 HIF-PHI 对合并有地中海贫血的肾性贫血患者仍然有效。对于该患者,HIF-PHI 较 rhEPO 纠正贫血的效果更佳,原因可能是 HIF-PHI 改善了铁的利用,而且生理性 EPO 较外源性 rhEPO 效果更佳。不同于以往肾性贫血的治疗药物,HIF-PHI 有其独特之处,值得我们在临床工作中进一步学习和探索。

**作者贡献声明** 刘源 文献调研,数据收集、整理和保存,论文构思、撰写和修订。李念夷 数据收集、整理和保存。陈靖,张倩 论文修订和审核。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] SUGAHARA M, TANAKA T, NANGAKU M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(2): 306-312.
  - [ 2 ] CHEN N, HAO C, LIU BC, *et al.* Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1011-1022.
  - [ 3 ] 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(11): 1001-1010.
  - [ 4 ] SCHODEL J, RATCLIFFE PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(10): 641-659.
  - [ 5 ] TAHER AT, WEATHERALL DJ, CAPPELLINI MD. Thalassemia [J]. *Lancet*, 2018, 391(10116): 155-167.  
(收稿日期:2020-09-24; 编辑:王蔚)
- 
- (上接第 148 页)
- [ 37 ] HUANG Y, LI Y, ZHANG H, *et al.* Zika virus propagation and release in human fetal astrocytes can be suppressed by neutral sphingomyelinase-2 inhibitor GW4869 [J]. *Cell Discov*, 2018, 4: 19.
  - [ 38 ] PUJHARI S, BRUSTOLIN M, MACIAS VM, *et al.* Heat shock protein 70 (Hsp70) mediates Zika virus entry, replication, and egress from host cells [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 8-16.
  - [ 39 ] CHEN Z, LIN X, ZHANG Z, *et al.* EXO70 protein influences dengue virus secretion [J]. *Microbes Infect*, 2011, 13(2): 143-150.
  - [ 40 ] CHOY MM, ZHANG SL, COSTA VV, *et al.* Proteasome inhibition suppresses dengue virus egress in antibody dependent infection [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(11): e0004058.
  - [ 41 ] ZHANG Y, GAO W, LI J, *et al.* The role of host cytoskeleton in flavivirus infection [J]. *Viol Sin*, 2019, 34(1): 30-41.  
(收稿日期:2021-02-22; 编辑:王蔚)