

## 炎症性贫血的诊治进展

### Progress in diagnosis and treatment of anemia of inflammation

陈亚丽<sup>1</sup> 王芳<sup>1</sup> 黄玉敏<sup>1</sup> 姜中兴<sup>1</sup>

[关键词] 炎症性贫血;诊断;治疗

Key words anemia of inflammation; diagnosis; treatment

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.001

[中图分类号] R556 [文献标志码] A



**专家介绍:**姜中兴,博士,郑州大学第一附属医院血液内科主任,硕士生导师。担任中华医学会血液学分会委员,中华医学会血液学分会红细胞疾病学组副组长,中国医师协会血液学分会委员,中国抗癌协会血液肿瘤专委会委员,中国临床肿瘤学会抗白血病联盟委员,河南省医学会血液学分会主任委员,河南省医师协会血液科医师分会副会长,河南省实验血液学会主任委员,河南省抗癌协会血液病转化医学委员会主任委员。共发表论文 100 余篇,其中中华系列文章 30 篇,SCI 文章 30 余篇,获科研成果 2 项,科研项目 4 项,专著 4 本,任《现代血液病诊断与治疗》副主编,《新编临床诊疗医学》主编,《诊断学》编委。在炎症性贫血规范化诊断和治疗方面经验丰富,多次在全国会议上做报告,致力于炎症性贫血的基础与临床研究。

炎症性贫血(anemia of inflammation, AI),又称慢性病贫血,最常见的病因包括肿瘤或恶性血液病、感染、免疫相关性疾病,最近的流行病学研究将 AI 与危重疾病、肥胖、衰老和肾衰竭等密切联系在一起。AI 是世界上仅次于缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)的第 2 大常见类型的贫血,也是住院患者以及慢性病患者最常见的贫血类型。主要由免疫驱动、细胞因子和网状内皮系统诱导的铁代谢失调,以及由此导致的红系祖细胞增殖障碍、促红细胞生成素减少和红细胞寿命缩短等引起的低增生性贫血,多呈轻中度贫血<sup>[1]</sup>。

AI 发生的最根本原因是免疫激活导致的促炎细胞因子的释放,发病机制主要涉及 3 个方面:①铁调素引起的铁代谢失调。在炎症因子作用下,肝脏合成的铁调素增多,铁调素可与膜铁转运蛋白结合,促进膜铁转运蛋白的内吞和降解,关闭铁向血液中转运的出口,从而减少小肠上皮细胞和巨噬细胞向血液中输送的铁;另外,铁调素还可抑制十二指肠肠上皮细胞对铁的吸收;最终铁被困在肝细胞、巨噬细胞内导致低铁血症、功能性铁缺乏和铁

受限红细胞生成<sup>[2]</sup>。部分促炎因子能直接减少巨噬细胞膜铁转运蛋白的表达,从而加重细胞内铁滞留,血清铁水平降低;另外,某些促炎因子直接减少十二指肠对铁的吸收,促进巨噬细胞对铁的吸收。②红细胞生成受损。IL-1、TNF- $\alpha$  和 INF- $\gamma$  通过肾脏上皮细胞抑制促红细胞生成素(EPO)的生成,EPO 减少导致红系祖细胞增殖和分化受抑制。IL-6、IL-1 $\beta$ 、INF- $\gamma$  能直接抑制 EPO-EPO 受体引发的信号通路,钝化 EPO 作用,影响红系祖细胞生长。③骨髓内红细胞生成受到抑制伴随红细胞寿命缩短。细胞因子如 IL-6、TNF 等激活单核-巨噬细胞系统,增加对红细胞的吞噬破坏。IL-1、TNF- $\alpha$  和 INF- $\gamma$  也可通过自由基形成或诱导凋亡直接破坏红系祖细胞或抑制血红蛋白的生物合成,进而导致贫血的发生。另外,还可能与以下因素相关:细胞毒素及肿瘤患者引起的红细胞溶解;发热损伤红细胞膜;血管损伤,红细胞瘀滞引起破坏增多;EPO 水平低下可诱发原位溶血<sup>[1-3]</sup>。

随着对 AI 发病机制的研究,AI 的治疗策略和治疗方法也不断更新,本文通过对 1 例 AI 患者的诊疗过程的分析,结合文献复习,介绍此类疾病的诊治进展。

<sup>1</sup>郑州大学第一附属医院血液科(郑州,450000)  
通信作者:姜中兴,E-mail:jiangzx313@126.com

## 1 病例资料

患者,女,75岁,间断发热半年余,发现贫血4月余。半年余前无明显诱因出现间断发热伴乏力,偶有咳嗽咳痰,呈白色黏痰,无胸闷、气喘、头痛、头晕。发热最高 $38.3^{\circ}\text{C}$ ,口服布洛芬混悬液可降至正常,发热时膝关节及肩关节疼痛加重,无腹痛、腹泻、恶心、呕吐。无尿频尿急,排尿疼痛,肾区疼痛等。至当地诊所就诊,给予抗感染、解热药物应用(具体不详),发热仍反复,反复输液治疗。4月余前至周口市中心医院就诊,查血常规提示贫血(具体不详),查胸部CT示:双肺少许炎症;双侧腋窝多发肿大淋巴结。腹部CT未见明显异常。淋巴结活检示:淋巴组织慢性反应性增生。给予抗感染,解热等药物治疗(具体不详),仍有间断发热。遂至我院就诊,查血常规示:WBC  $10.91 \times 10^9/\text{L}$ , RBC  $3.11 \times 10^{12}/\text{L}$ , Hb 76 g/L, PLT  $294 \times 10^9/\text{L}$ , HCT 24.6%, MCV 79.1 fL, MCH 24.6 pg, MCHC 311 g/L, RET 1.3%, RET  $4.04 \times 10^{12}/\text{L}$ 。PET-CT:双颈 I ~ V 区、双侧锁骨上、纵隔、右侧内乳淋巴结、膈上前群、双肺门、双侧腋窝、腹腔、腹膜后、双侧髂血管旁及双侧腹股沟多发肿大淋巴结代谢活跃,考虑恶性病变,淋巴瘤?建议结合病理;脾脏弥漫性代谢较活跃,考虑反应性改变。左侧锁骨上肿大淋巴结及左侧腹股沟肿大淋巴结穿刺活检示:淋巴组织呈反应性增生。血沉 93 mm/h, C 反应蛋白 49.74 mg/L, 降钙素原 35.620 ng/mL;叶酸、维生素 B12 正常,免疫固定电泳 M 蛋白阴性,血清铁 11.93  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 铁蛋白 21 472.00 ng/mL, 不饱和铁结合力 15.20  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 总铁结合力 27.13  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ;铁调素 153 ng/L, 红细胞寿命测定 52 d;右侧腋窝淋巴结穿刺活检示:符合淋巴组织呈反应性增生,请结合临床免疫组织化学结果 AE1/AE3(CK)(-), CD3(T 区+), CD20(B 区+), CD79 $\alpha$ (B 区+), Bcl-2(生发中心-), Bcl-6(生发中心+), CD5(T 区+), CD10(生发中心+), CyclinD1(-), CD30(散在+), Ki-67(约 20%+), ALK(5A4)(-)。原位杂交:EBER(-)。结缔组织病全套及其他感染相关检查无明显异常,骨髓细胞学示:部分红细胞血红蛋白充盈欠佳。骨髓活检未见明显异常。体检:双侧锁骨上窝可触及数个豌豆大小淋巴结,质软,无压痛,活动度可,无粘连,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心率 85 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。诊断:发热待查;AI。血红蛋白降至 70 g/L,头晕、乏力症状明显,遂给予罗沙司他 100 mg/次,每周二、四、六口服,余给予抗感染、抗病毒、调节免疫及对症支持治疗,后仍间断低热,治疗后 2 周查血红蛋白 87 g/L,治疗后 4 周血红蛋白 92 g/L,治疗后 8 周血红蛋白 103 g/L,

查铁调素降至 24.17 ng/L,患者耐受性良好,未出现特殊不适,后又口服 1 周,患者自行停药,1 年后随访,查血红蛋白 93 g/L,患者诊断为胆管癌。

## 2 诊断及鉴别诊断

AI 的诊断标准:①往往有慢性疾病,如慢性感染、炎症或肿瘤等。另外需排除这些慢性疾病合并的失血、溶血及药物导致的骨髓抑制等因素。②通常为正常细胞正色素性贫血,30%~50%为小细胞低色素性贫血,网织红细胞正常。③血清铁及总铁结合力均低于正常,转铁蛋白饱和度正常或稍低(16%~30%),血清铁蛋白升高,符合铁代谢异常的表现。骨髓铁染色提示红细胞中铁粒减少,巨噬细胞内铁粒增多<sup>[4-5]</sup>。

AI 的诊断挑战在于鉴别合并铁缺乏症的患者。AI 和 IDA 最利于分辨的指标是血清铁蛋白(SF)。铁蛋白水平 $<30 \mu\text{g}/\text{L}$ 时,考虑绝对铁缺乏;铁蛋白 $>100 \mu\text{g}/\text{L}$ 时,提示贮存铁不缺;铁蛋白水平在 30~100  $\mu\text{g}/\text{L}$ 时,无法准确判断 AI 或 AI 合并铁缺乏。可结合其他指标辅助诊断,如转铁蛋白,AI 转铁蛋白降低,合并 IDA 时转铁蛋白增多或正常。铁调素水平在 AI 中显著升高,而在合并 IDA 者无明显升高。炎症指标血沉及 C 反应蛋白在 AI 时显著升高,在合并 IDA 时无升高<sup>[1,6]</sup>。血清可溶性转铁蛋白受体(sTfR)是反映缺铁的较好的指标,不受炎症、肝病和妊娠的影响,一般 sTfR $>26.5 \text{ nmol}/\text{L}$ 可诊断缺铁。sTfR/SF 和 sTfR/logSF,尤其是后者,sTfR/logSF $>2$ 多为铁缺乏或两者并存,比值 $<1$ 多为 AI。网织红细胞血红蛋白含量不受炎症等急性时相反应的影响,也可以帮助判断有无合并缺铁,如果 Ret-He $<28 \text{ pg}$ ,可以诊断合并缺铁。

本例患者为发热待查患者,反复完善感染、肿瘤、免疫系统疾病排查,未能明确诊断。但患者合并有贫血,为小细胞低色素性贫血,网织红细胞计数正常,血清铁正常,铁蛋白明显升高,炎症指标血沉、C 反应蛋白、降钙素原均增高,铁调素升高,红细胞寿命缩短,考虑患者诊断为原发病因不明合并 AI,患者高龄、疲乏、活动后心慌等贫血症状较重,给予开始启动治疗。

## 3 治疗

### 3.1 传统治疗手段

AI 最主要的治疗为原发基础疾病的治疗。然而,由于许多慢性疾病本身难以根除或者诊断不明且贫血较为明显时,合理治疗并发的 AI 可明显提高患者生活质量,减少治疗费用。传统的治疗手段主要是输血、补铁、EPO 治疗。

**3.1.1 输血治疗** 当贫血影响了原发病的治疗或合并创伤出血等情况可考虑适当输血。输血可以快速缓解重度、极重度贫血症状,但是不限制输血

患者死亡风险明显增加<sup>[7]</sup>。对于失血、败血症、创伤性脑损伤、心血管疾病患者,80 g/L 输血阈值在生物学上可能是有益的。输血容易造成输血反应及免疫激活,长期输血容易造成铁过载,越来越多的证据表明输血治疗效果差,可能是有害的,因此输血治疗原则是“少即是多”<sup>[1]</sup>。

**3.1.2 补铁治疗** AI 患者是否需要补铁治疗目前存在争议。铁是微生物增殖的必须营养成分,游离铁已被证明能促进细菌及肿瘤细胞生长。铁被限制在巨噬细胞中而出现血清铁降低是机体的一种自发防御反应,过早过快地纠正血清铁,可能会激活羟自由基,引起组织损伤及血管内皮功能异常,增加急性冠脉事件的发生。另外,不加区分的膳食铁会导致严重感染的发病率和死亡率,包括疟疾和肠道感染。另一方面,铁可以抑制 TNF- $\alpha$  形成,减少类风湿关节炎和终末期肾脏病的疾病活动度。有研究证明接受化疗的肿瘤患者及透析患者肠外补铁可增加 EPO 的疗效。AI 合并 IDA 时应该补铁治疗,EPO 治疗后功能性铁缺乏也应该补铁治疗<sup>[1,4]</sup>。

**3.1.3 EPO 及其类似物** 美国血液学协会 2002 年颁布癌症患者用促红细胞生成素的指南,于 2007 年进行修订,此指南建议针对原发病治疗后贫血未改善且血红蛋白 < 100 g/L 的患者可接受 EPO 治疗,以增加血红蛋白和减少输血,也可用于低危 MDS 患者。美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 EPO 起始剂量为 150 U/kg,每周 3 次或每周 1 次皮下注射 40 000 U。治疗 6~8 周无反应(血红蛋白增加 < 10~20 g/L),应该停用。血红蛋白浓度提升至 120 g/L 或接近此值时应减量维持。2 周内血红蛋白升高超过 10 g/L 时应减量。治疗过程中需检测铁代谢指标,如出现 AI 合并 IDA,应该补铁。而对于未接受化疗的癌症患者不要使用 EPO,因为会增加血栓风险并降低生存率<sup>[8-9]</sup>。AI 患者中,如为癌症患者或透析患者,若对红细胞生成刺激剂(ESA)治疗没有立即反应,那么不加限制地使用 ESA 反而会增加死亡率。其机制可能是对凝血或血管生成影响,对癌细胞表达的直接增殖作用,EPORs 或 ESA 的免疫调节抑制抗菌效应等。

### 3.2 AI 治疗的新趋势

随着对 AI 病理生理机制的研究,铁调素在机体铁稳态中起着核心作用,铁调素-膜铁转运蛋白轴是关键信号通路。近年来依赖铁调素作用机制,抑制铁调素功能,减少铁调素产生或促进跨膜铁转运蛋白功能治疗是近年来 AI 治疗的新趋势。

**3.2.1 抑制铁调素功能** ① 抗铁调素抗体:如 mAb2.7<sup>[10]</sup>,Ab12B9m<sup>[11]</sup>,在体内和体外试验中均显示出中和铁调素的作用;② 铁调素结合蛋白:

PRs-080<sup>[12]</sup>,在体外试验和动物实验中均显示能有效中和铁调素的活性,并可引起剂量依赖性的铁调素抑制并增加铁动员,重复注射 PRs-080 则可持续抑制铁调素,改善铁动员;③ 铁调素拮抗剂: NOX-H94,其可以与铁调素结合并阻断其生物功能。在动物模型和健康受试者中发现其阻止了血清铁的降低<sup>[13-14]</sup>。

**3.2.2 减少铁调素的生成** ① BMP6-HJV-SMAD 通路抑制剂:肝素可直接结合 BMP,有研究表明肝素可降低小鼠 AI 模型中的铁调素和血清铁调素<sup>[15]</sup>,可以改善 AI 小鼠模型的贫血症状<sup>[16]</sup>;抗 BMP6 单克隆抗体,在小鼠模型中降低铁调素表达并增加血清铁水平<sup>[17]</sup>。② IL-6-JAK2-STAT3 途径抑制剂,IL-6 通过 JAK2-STAT3 刺激铁调素的产生。有研究表明,Tocilizumab 可以降低铁调素并且增加血红蛋白<sup>[18]</sup>。Siltuximab 是 IL-6 的鼠-人嵌合单克隆抗体,有研究表明在多发性骨髓瘤或 Castleman 病患者治疗后血清铁调素减少,血红蛋白升高<sup>[19]</sup>。

**3.2.3 跨膜转运蛋白稳定剂** LY2928057 和 LY3113593(人源化的 IgG4 单克隆抗体),由于对铁转运蛋白具有高度亲和力而能抑制铁调素与铁转运蛋白的结合,使铁流出,导致猴和人类血清铁和转铁蛋白饱和水平升高,铁调素降低<sup>[20]</sup>。

**3.2.4 铁调素非依赖性机制** 有研究显示,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)依赖和非依赖介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路通过 TLR2 控制的铁转运蛋白下调导致 IDA,提示 HDAC 抑制剂可能是一种新的治疗 AI 的新方法。GM-CSF 是一种炎性细胞因子,在 AI 小鼠模型中明显升高;GM-CSF 体内注射发现小鼠骨髓有核红细胞数,EBI 数明显降低,提示红细胞生成受抑。研究提示抗 GM-CSF 治疗可能是一种潜在的 AI 治疗新措施<sup>[21]</sup>。

**3.2.5 其他治疗** 缺氧诱导因子(HIF)是一种由低氧诱导产生的细胞转录因子,通过上调几个关键的基因,包括促红细胞生成素、转铁蛋白、转铁蛋白受体及 DMT1、DcytB 等,促进红细胞生成。在常氧条件下,HIF 在脯氨酰羟化酶(HIF-PH)作用下降解 HIF- $\alpha$ ,脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)通过抑制 HIF-PH 以防止 HIF 降解,从而促进红细胞生成。Roxadustat 是一种新型的口低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂,中文通用名为罗沙司他。有研究显示罗沙司他在非透析慢性肾脏病的肾性贫血以及透析的肾性贫血患者中能升高血红蛋白水平,降低铁调素水平,有效性不受炎症状态影响,具有良好的耐受性<sup>[22-23]</sup>,并于 2018 年底在中国获批上市。

本例患者原发病因不明,贫血症状较重,应用罗沙司他治疗,治疗后 8 周血红蛋白回升至

103 g/L, 查铁调素降至正常, 患者头晕、乏力症状改善, 耐受性良好。基于罗沙司他作用机制, 及其有效性不受炎症状态影响, 有望成为 AI 的有用治疗选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation[J]. *Blood*, 2019, 133(1):40-50.
- [2] Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease[J]. *Semin Hematol*, 2013, 50:232-238.
- [3] 张之南, 郝玉书. 血液病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [4] 付蓉. 慢性病性贫血[M]//王建祥, 肖志坚, 沈志祥, 等. 邓家栋临床血液学. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2020:480-483.
- [5] 陈苗, 李蓉生. 慢性病贫血[M]//沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018:17-18.
- [6] Ganz T. Anemia of inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(12):1148-1157.
- [7] Goodnough LT, Murphy MF. Do liberal blood transfusions cause more harm than good? [J]. *BMJ*, 2014, 349, g6897.
- [8] Rizzo JD, Lichtin AE, Woof SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(19):4083-4107.
- [9] Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:132-149.
- [10] Sasu BJ, Cooke Ks, Arvedson TL, et al. Anti-hepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia[J]. *Blood*, 2010, 115(17):3616-3624.
- [11] Cooke K, Hinkle B, Salimi-Moosavi H, et al. A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates [J]. *Blood*, 2013, 122(17):3054-3061.
- [12] Hohlbaum AM, Gille H, Trentmann S, et al. Sustained plasma hepcidin suppression and iron elevation by Anticalin-derived hepcidin antagonist in cynomolgus monkey[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(7):1054-1065.
- [13] Schwoebel F, van Eijk LT, Zboralski D, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys [J]. *Blood*, 2013, 121(12):2311-2315.
- [14] Van Eijk L, Swinkels D, John A, et al. Randomized double-blind placebo-controlled PK/PD study on the effects of a single intravenous dose of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on serum iron during experimental human endotoxemia [J]. *Critical Care*, 2013, 17(suppl 2):352.
- [15] Poli M, Girelli D, Campostrini N, et al. Heparin a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo[J]. *Blood*, 2011, 117(3):997-1004.
- [16] Poli M, Asperti M, Naggi A, et al. Glycol-split nonanticoagulant heparins are inhibitors of hepcidin expression in vitro and vivo[J]. *Blood*, 2014, 123(10):1564-1573.
- [17] Andriopoulos BJ, Corradini E, Xia Y, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(4):482-487.
- [18] Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improve anemia of inflammation in multicentric castlemans disease[J]. *Blood*, 2010, 116(18):3627-3634.
- [19] Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13):3659-3670.
- [20] Sheetz M, Barrington P, Callies S, et al. Targeting the hepcidin-ferroportin pathway in anaemia of chronic kidney disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 85(5):935-948.
- [21] Cao W, Fan W, Wang F, et al. GM-CSF impairs erythropoiesis by disrupting erythroblastic island formation via macrophages[J]. *J Transl Med*, 2022, 20:11.
- [22] 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.
- [23] 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.

(收稿日期: 2022-09-19)

(本文编辑: 阮方)