

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.036>

· 临床病例讨论 ·

儿童促红细胞生成素导致纯红细胞再生障碍性贫血1例与文献复习

孙婧, 焦莉平, 刘小荣

(国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院肾内科, 儿童慢性病与血液净化北京市重点实验室, 北京 100045)

[摘要] 促红细胞生成素导致的纯红细胞再生障碍性贫血是儿童较为少见的疾病。本例慢性肾脏病V期患儿为维持性血液透析患者, 存在难治的较为严重的贫血。通过其临床资料、抗体检测 results 和骨髓穿刺结果等, 最终确诊为促红素导致的纯红细胞再生障碍性贫血。停用促红素, 予免疫抑制剂治疗, 效果欠佳。提示当应用促红细胞生成素的患儿出现难以解释的贫血时应注意促红素导致的纯红细胞再生障碍性贫血的可能, 避免仅给予反复输血等治疗。建议确诊后及时停用促红细胞生成素, 酌情给予免疫抑制剂治疗或者肾移植干预。

[关键词] 促红细胞生成素致纯红细胞再生障碍性贫血; 儿童; 慢性肾脏病

Epoetin-associated pure red cell aplasia in children: a case report and literature review

SUN Qiang, JIAO Liping, LIU Xiaorong

(National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Nephrology Department, Beijing Key Laboratory of Pediatric Chronic Kidney Disease and Blood Purification, Beijing 100045, China)

Abstract Epoetin-associated pure red cell aplasia is a rare disease in children patients. We report the case of a 10-year-old female patient with end stage renal disease presenting refractory anemia during her regular hemodialysis therapy. She was finally diagnosed as epoetin-associated pure red cell aplasia with abnormal result of bone marrow aspiration and positive result of serum EPO antibody by Elisa. For this patient, EPO injection is ineffective. The child's anemia became more and more serious and she had to rely on frequent blood transfusion. After diagnosis, EPO is suggested to be stopped and immunosuppressive agent and renal transplant therapy were needed.

Keywords epoetin-associated pure red cell aplasia; children; chronic kidney disease

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)介导的纯红细胞再生障碍性贫血(erythropoietin-associated pure red cell aplasia, epoetin-associated

PRCA)是儿童期较为罕见的疾病。本病主要见于应用外源性EPO改善肾性贫血的慢性肾脏病V期透析患者, 诊断需结合临床、骨髓

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-05

通信作者 (Corresponding author): 刘小荣, Email: desin2000@sina.com

基金项目 (Foundation item): 北京市医管局青苗人才项目 (QML20151102)。This work was supported by Beijing Municipal Administration of Hospital's Youth Program, China (QML20151102).

穿刺结果、血常规、特异性抗体检测结果综合分析。临床上多采用免疫抑制剂治疗或者肾移植治疗手段。现报告北京儿童医院收治1例确诊为epoetin-associated PRCA的10岁女童的临床资料,并结合国内外文献,探讨该病发病机制、临床特点、诊断和治疗方法。期望加深临床工作者对该病的认识,有助于早发现、早诊断、早治疗。

1 病例资料

患儿,女,10岁,2016年7月入院。主诉:维持性血液透析1年余,贫血加重1 d。体格检查:贫血貌,面色晦暗。心肺腹(-)。血常规:RBC $2.04 \times 10^{12}/L$, Hb 60 g/L, Hct 17.4%, MCV 85.3 fL, MCHC 345, Ret 0.11%, $2.8 \times 10^9/L$ 。血液检测: BUN 26.95 mmol/L, Cr 488 $\mu\text{mol}/L$, 甲状旁腺素166 pg/mL;尿培养:大肠埃希菌 $>10^7$ 万,奇异变形菌 $>10^7$ 万。B超:左肾小,重度弥漫病变。左肾轻度积水,左输尿管远端间歇充盈。膀胱壁不光整。患儿为弃婴,家族史不详。既往史:9年前,发现腰骶部鸡蛋大小肿物。外院诊断:腰骶部脊柱裂,腰骶部脊膜膨出。行“腰椎后路椎管探查,脂肪瘤切除,脊膜修补,伤口皮片引流术”。5年前,因反复发热2周就诊我院,化验:尿常规:蛋白2+,白细胞30~50个/HP,红细胞8~10个/HP。Hb 68 g/L, Bun 14.1 mmol/L, Cr 165 $\mu\text{mol}/L$ 。诊断:泌尿系感染,神经性膀胱,膀胱输尿管反流,反流性肾病,慢性肾脏病IV期,代谢性酸中毒,中度贫血,腰骶部脊膜膨出术后。予百令胶囊, B12, 多糖铁, 碳片, 碳酸钙, 叶酸, 复方 α -酮酸片口服, 头孢克洛口服, 小剂量抑菌, 2周更换。促红细胞生成素(EPO;促红细胞生成刺激素, erythropoietic stimulating agents, ESA)400 U, 每周2次,皮下注射。同年,患儿因2~3岁时发现不能自主排尿,尿液滴沥,大便有时失禁,于外院行“乙状结肠膀胱扩大术+双侧输尿管抗反流再植术+D-J管植入术,及经膀胱镜D-J管取出术”。同年因反复泌尿系统感染,呕吐昏睡反复于外院住院,化验:K 3.03 mmol/L, CO_2 10 mmol/L, Cr 204 $\mu\text{mol}/L$, Hb 66 g/L, 输血后Hb 118 g/L, 纠酸补钾后电解质恢复正常,酸中毒纠正,监测Hb 89~97 g/L。间歇导尿,每日4~5次,无长期口服抗生素抑菌。4年前,患儿于外院例行检查时超声发现:右肾上极4.4 cm $\times$ 3.1 cm蜂窝状中低回声,右肾盂分离0.35 cm。泌尿系核磁:右肾巨大类圆形占位。双肾盂、输尿管明

显扩张积水。膀胱扩大术后,膀胱明显扩大。诊断:“右侧肾母细胞瘤”,行“右侧根治性肾切除术+肝右叶部分切除术”。术后改间歇导尿为持续导尿。无放化疗。1年8个月前因“进行性肾功能不全2年,喘憋2 d”再次就诊我院,体格检查贫血貌,血液检测: BUN 55.2 mmol/L, Cr 752.8 $\mu\text{mol}/L$, Rbc $1.42 \times 10^{12}/L$, Hb 39 g/L, Ret 0.3%。予输血,行左前臂动静脉造瘘术,开始规律血液透析(每周3次),阿法骨化醇、铁剂、钙、复方 α -酮酸片及福辛普利钠片口服, EPO每次500 U, 每周2次,皮下注射。1年4个月前,患儿规律透析中,因贫血加重1个月,再入院,当时规律透析, EPO逐渐加量至4 000, 每周2次[300 U/(kg·w)]。Hb 38 g/L, Ret 0.11%。入院后查: Coombs(-)。血清铁: 35.6(升高), 总铁结合力40 $\mu\text{mol}/L$ 。骨髓穿刺:骨髓增生活跃,粒系统各阶段细胞比例大致正常。红系增生停滞。巨核细胞及血小板不少。EBV, CMV和B19均阴性。予输血,继续EPO治疗,叶酸等口服。1年1个月前,患儿再次面色苍白,查红细胞 $1.33 \times 10^{12}/L$, MCV 84, MCHC 28, Hct 8.6%, Hb 29 g/L, Ret 0.11%。血清抗EPO抗体-IgG:阳性,滴度1:125(ELISA)。PPD阳性,加用异烟肼,后加用激素17.5 mg, 2次/d[2 mg/(kg·d)]。停用EPO。患儿足量激素口服效果欠佳,4个月后停用激素,加用环孢素50 mg q12h[4 mg/(kg·d)]口服3个月,无效,逐渐减停。此后至今,患儿每隔1周输红细胞1 U $\times$ 2。输前Hb 52~60 g/L, 输后79~88 g/L。监测尿常规蛋白、白细胞均阳性,尿培养:大肠埃希, $>10^7$ 万个/mL。予头孢哌酮舒巴坦静点抗感染,先后口服治疗剂量三代头孢、阿莫西林克拉维酸及SMZco等,复查尿培养仍显示大肠埃希菌 $>10^7$ 万个/mL,药敏改变。

诊断:慢性肾脏病V期,反流性肾病,神经性膀胱,肾盂输尿管积水,泌尿系感染,肾性贫血,继发性甲状旁腺功能亢进症,腰骶部脊膜膨出术后,乙状结肠膀胱扩大术后,右肾切除术后,左前臂动静脉内瘘形成术后, EPO抵抗, EPO导致纯红细胞再生障碍性贫血。

治疗:目前予间断输血,拟进一步进行血浆置换及必要时换用其他免疫抑制剂。必要时与泌尿外科联合抗感染及手术干预后进行肾移植。

2 讨论

获得性纯红细胞再生障碍性贫血(acquired pure red cell aplasia, PRCA),简称纯红再障,是少见的

严重贫血。特点是外周血Ret和骨髓中红系前体细胞缺乏, 其他细胞系正常。该病病因不明, 部分继发于胸腺瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓增生异常综合征、自身免疫性疾病、病毒感染、药物等。主要有面色苍白、乏力等临床表现, 无发热及肝脾肿大等。实验室检查提示: 1) Hb低于正常值(男性 $<120\text{ g/L}$, 女性 $<100\text{ g/L}$), Ret <0.001 , 绝对值减少, 白细胞计数及血小板计数均在正常范围内(极少数减少), 白细胞分类正常, 红细胞及血小板形态正常。2)红细胞压积较正常减少。3)MCV, MCH和MCHC在正常范围内。4)骨髓象: 骨髓红细胞系统各阶段均严重少于正常值, 粒细胞及巨核细胞系的各阶段在正常范围内。5)Ham试验及Coombs均阴性, 血清铁、总铁结合力及铁蛋白可增加^[1-5]。本患儿Hb最低达 29 g/L , HCT最低 8.6% , Ret 0.11% , 白细胞数 $4\ 200\times 10^9\text{个/L}$, 血小板 $152\times 10^9\text{个/L}$, MCV 84.3 , MCHC 337 。骨髓穿刺: 骨髓增生活跃, 粒系统各阶段细胞比例大致正常。红系增生停滞。巨核细胞及血小板不少。Coombs(-)。血清铁升高, 总铁结合力降低。符合PRCA诊断。同时考虑患儿存在EPO抵抗。EPO抵抗是在不缺铁的情况下, 接受EPO治疗, 每周剂量 150 U/kg 基础上, 12周Hb升高不足 20 g/L , 并排除铝中毒、严重甲状旁腺功能亢进、感染、溶血、骨髓纤维化等^[6-8]。本患儿符合以上诊断标准, 故EPO抵抗诊断明确。但患儿Hb下降显著, 单用EPO抵抗似不能解释, 经查阅文献, 并进一步为患儿检测EPO抗体, 结果呈阳性。最终诊断: EPO介导的PRCA。

EPO介导的PRCA, 又称抗EPO抗体介导的PRCA、EPO引起的PRCA等。于1993年出现世界上第1例报道^[9-10]。该报道病例为慢性肾衰竭的透析患者, 应用EPO改善贫血半年以后, 出现严重贫血, 以放射免疫沉淀法检测, 发现EPO抗体阳性, 停止使用EPO, 应用血浆置换后抗体低度下降, 肾移植后该抗体消失^[11]。EPO介导的PRCA较为少见, 据报道皮下注射给药途径所致发病率为 $1.60/10\text{万}$, 静脉给药途径所致发病率为 $0.02/10\text{万}$ ^[12]。至2003年, 欧洲、加拿大、澳大利亚、亚洲共报道本病180例^[13]。目前国内有成人病例报道, 且发现该病发生与年龄、性别、用药剂量、病程、原发病无直接关系, 与给药途径有一定相关性, 与EPO的种类明显相关^[14]。尚未见儿科病例报道。

本病发病机制为外源性EPO刺激机体免疫反应, 产生相应抗体, 从而致病。本病多发生于慢性肾脏病终末期, 维持性透析患者中, 因患儿肾

分泌EPO功能欠佳, 需长期应用外源性EPO。目前我国国内应用的外源性EPO为人EPO基因经体外重组后在中国仓鼠卵巢细胞中表达而生成, 由166个氨基酸残基的多肽和多糖组成。其中, 根据多糖的差异, 可分为 α -EPO和 β -EPO。 α -EPO较 β -EPO含有较多的唾液酸^[9,15]。目前, 已报道的EPO介导的PRCA病例中, 多为 α -EPO诱导产生的抗体。

本病病程为应用EPO治疗4周以后, 平均7~11个月^[12]。诊断标准如下: 1)在应用EPO过程中出现的进行性严重贫血, 又无其他可解释的原因; 2)骨髓检查提示PRCA。3)ELISA法测定血清抗EPO抗体阳性^[9]、或者1)rhEPO治疗4周以上, 剂量不变或增加下, 突然出现Hb快速下降 $5\sim 10\text{ g/L}$, 或每周需要输注1~2 U红细胞才能维持Hb水平。2)Ret $<10\times 10^9\text{个/L}$, 白细胞和血小板正常。3)骨髓: 红系严重增生不良, 红系前体细胞 $<5\%$ 。4)抗EPO抗体阳性^[12]。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)提出: 当患者接受ESA治疗超过8周时, 出现Hb浓度突然快速下降, Ret减少, 血小板和白细胞正常时需探究是否存在可能的抗体介导的PRCA^[16-17]。

Verhelst等^[18]建议一旦确诊, 立即停用任何类型的EPO治疗, 以免诱导新的抗体产生。陈松等^[19]也发现对诊断该病的患者在维持常规治疗的基础上, 更换了不同厂家的EPO治疗均无效。2002年, Amgen公司修改了药品包装并建议血液透析患者一旦确诊抗体介导的PRCA不要再给予其他EPO, 并建议血液透析患者给予静脉给药途径^[20-21]。虽然多数由 α -EPO诱导产生抗体, 但不建议更换品种继续应用。因为抗EPO抗体对不同的EPO有交叉免疫反应, 如果用一种EPO引起PRCA, 则对其他EPO也会产生抵抗^[22]。2012年KDIGO指南^[16-17]亦指出: 患者出现抗体介导的PRCA时, 推荐停止ESA治疗(证据等级1A)。关于给药途径: 有学者^[9]认为静脉给药途径可减少抗体产生。目前KDIGO指南^[16-17]指出慢性肾脏病V期血液透析、血液透析滤过和血液滤过患者建议选择静脉或皮下注射ESA; 慢性肾脏病非透析和腹膜透析患者, 建议皮下注射ESA。

本病为抗体所致免疫反应, 故治疗需要激素及免疫抑制剂, 如环孢霉素、环磷酰胺、他克莫司和美罗华等^[23-24]。德国、英国、法国报道^[18]对47例诊断EPO介导PRCA的慢性肾脏病患者应用免疫抑制剂治疗, 其中9例没有应用免疫抑制剂患者均无恢复; 37例接受免疫抑制剂治疗者29例痊愈, 有效率78%。应用激素、激素加环磷酰胺或者环孢霉素治疗缓解率在 $56\%\sim 88\%$ 之间。加拿大、欧洲

和RADAR项目组的学者^[25]对170例EPO相关PRCA血液透析患者进行了长期随访,发现37%的患者获得血液系统方面的病情缓解,应用免疫抑制剂者缓解率明显升高,19例接受肾移植和移植后免疫抑制剂治疗者除一人外均脱离输血。应用免疫抑制剂组患者中,环孢霉素治疗者缓解率较高。14例抗体阳性者经免疫抑制剂治疗后8人对EPO重新敏感。11例抗体阳性未经免疫抑制剂治疗者3人对再次EPO治疗有反应。15名对再次EPO治疗无效的患者中,3人死亡,5人加用免疫抑制剂并缓解,2人间断输血,其他5人失访。

关于药物应用新进展:研究者们对不直接作用于EPO抗体的聚乙二醇肽基EPO受体拮抗剂进行了临床试验,将该药应用于14名患者,平均治疗时间28个月。结果显示平均Hb浓度从治疗前(输血支持后)9.0 g/dL升至11.4 g/dL。治疗后输血次数明显减少,14人中13人均脱离常规输血。患者Ret升高,抗EPO抗体减低(6人抗体转阴),提示这种新型的EPO受体拮抗剂能够纠正EPO抗体所致PRCA患者的贫血^[26]。2012年KDIGO制定了慢性肾脏病贫血临床实践指南^[16-17],指南中推荐应用Peginesatide治疗抗体介导的PRCA。美国FDA于2012年3月27日批准Omontys(peginesatide)用于需进行透析的慢性肾脏病患者治疗贫血^[27]。但是2013年2月24日,美国食品与药物管理局提醒患者和医务人员,因一些患者在首次接受静脉应用Omontys治疗30 min之内可发生严重甚至致命的过敏反应,所以在全国范围内召回^[28]。

本患儿确诊慢性肾脏病终末期,长期规律血液透析,2011年开始应用重组人EPO注射液(CHO细胞,环尔博,北京四环生物制药有限公司),规格为2 000 IU(0.4 mL),其为 α -EPO。本患儿给药途径为皮下注射,病程4年(2011起应用EPO,2015开始频繁输血)。结合其化验检查,符合EPO引起的PRCA,故诊断明确。病因方面,本患儿存在难以治愈的持续的无症状泌尿系感染,不排除感染因素诱发。另外,其于外院诊断“肾母细胞瘤”,应注意肿瘤所致血液系统疾病可能。但反复研究其当时在外院的病历及病理,未见肿瘤细胞或未分化的胚芽组织、间叶组织等,并且患儿在未放疗化疗的基础上,长期生存无复发,结合我院病理科会诊意见,考虑肾母细胞瘤诊断依据不足,右肾肾积水及慢性炎症性病变可能性大。目前,对该病发病的分子生物学方面信息尚不明确,是否有易感基因存在,尚有待进一步研究。

本患儿应用足量激素及环孢素治疗均无效,

目前间断输血维持。但长期输血易发生肺含铁血黄素沉着症、血色病等,可累及肝、心、皮肤、胰腺及其他内分泌腺,导致肝硬化、肝纤维化,心力衰竭、糖尿病、不育及生长抑制,危及生命。最佳解决方案为肾移植术。故本患儿拟在抗感染治疗基础上完善逆行性膀胱尿道造影检查,根据结果与泌尿外科医师共同制定肾移植前准备工作计划。

综上所述,EPO导致的PRCA是一种可发生于慢性肾脏病儿童患者的少见疾病。当应用EPO的患儿出现难以解释的贫血时应注意本病可能,避免仅给予输血、补充造血原料等治疗。确诊后及时停用EPO,酌情给予免疫抑制剂治疗或者肾移植干预。

参考文献

1. 张静楠,郭小楠,徐世荣.纯红细胞再生障碍性贫血的研究进展[J].诊断学理论与实践,2010,9(3):280-284.
ZHANG Jingnan, GUO Xiaonan, XU Shirong. Research progress of pure red cell aplasia[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2010, 9(3): 280-284.
2. 詹其林,吴福红.纯红细胞再生障碍性贫血2例报道并文献复习[J].内科急危重症杂志,2016,22(3):233-236.
ZHAN Qilin, WU Fuhong. Pure red cell aplasia: 2 case report and literature review[J]. Journal of Internal Intensive Medicine, 2016, 22(3): 233-236.
3. 李华,何涓,李红.儿童纯红细胞再生障碍性贫血的临床特点及预后分析[J].临床医学工程,2015,22(3):291-295.
LI Hua, HE Juan, LI Hong. Clinical characteristics and prognosis of pure red cell aplasia in children[J]. Medicine Healthcare Apparatus, 2015, 22(3): 291-295.
4. 周金凤.儿童单纯红细胞再生障碍性贫血的临床分析[J].母婴世界,2015(15):63-66.
ZHOU Jinfeng. Clinical analysis of pure red cell aplasia in children[J]. Chinese Baby, 2015(15): 63-66.
5. 代阳.获得性纯红细胞再生障碍性贫血的细胞免疫发病机制的研究进展[J].中国实验血液学杂志,2003,11(1):105-108.
DAI Yang. The advance of research on pathogenesis of acquired pure red cell aplastic anemia caused by cellular immune abnormalities[J]. Journal of Experimental Hematology, 2003, 11(1): 105-108.
6. 董淑英,焦军东,李春媚.促红细胞生成素抵抗原因及治疗进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(11):1033-1034.
DONG Shuying, JIAO Jundong, LI Chunmei. Reason and treatment of EPO resistant[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2011, 12(11): 1033-1034.

7. Krause I, Davidovits M, Tamary H, et al. Anemia and markers of erythropoiesis in pediatric kidney transplant recipients compared to children with chronic renal failure[J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20(7): 958-962.
8. Taymez DG, Ucar E, Turkmen K, et al. The predictive value of platelet/lymphocyte ratio in hemodialysis patients with erythropoietin resistance[J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(2): 118-121.
9. 陈香美, 冯金洲. 促红细胞生成素引起的纯红细胞再生障碍性贫血[J]. *药物不良反应杂志*, 2004, 6(2): 95-96.
CHEN Xiangmei, FENG Jinzhou. Epoetin-induced pure red cell aplasia[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2004, 6(2): 95-96.
10. Bergrem H, Danielson BG, Eckardt KU, et al. A case of antierythropoietin antibodies following recombinant human erythropoietin treatment. In: *Erythropoietin: molecular physiology and clinical application*[J]. New York: Marcel Dekker, 1993: 266
11. 刘双信, 梁馨冬, 史伟. 促红细胞生成素抗体与纯红再障的研究进展[J]. *国外医学(泌尿系统分册)*, 2004, 24(5): 648-652.
LIU Shaungxin, LIANG Xinlin, SHI Wei. Research progress of erythropoietin antibody and pure red cell aplasia[J]. *Foreign Medical Sciences. Urology and Nephrology Foreign Medical Sciences*, 2004, 24(5): 648-652.
12. 孙阳. 抗促红细胞生成素抗体介导的纯红再障[J]. *中国血液净化*, 2006, 5(8): 410-412.
SUN Yang. Epoetin antibody-induced pure red cell aplasia[J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2006, 5(8): 410-412.
13. McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations[J]. *Transfusion*, 2008, 48(8): 1754-1762.
14. 孟荷, 贾真, 于兰君. 应用重组人红细胞生成素致纯红再障7例临床分析[J]. *中原医刊*, 2005, 32(8): 31.
MENG He, JIA Zhen, YU Lanjun. Application of rhEPO induced pure red cell aplasia: clinical analysis of 7 cases[J]. *Central Plains Medical Journal*, 2005, 32(8): 31.
15. Storrer PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, et al. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties[J]. *Br J Haematol*, 1998, 100(1): 79-89.
16. 陈楠. 改善全球肾脏病预后组织慢性肾脏病贫血指南(概要)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 6(52): 521-523.
CHEN Nan. KDIGO, Guidelines for anemia of chronic kidney disease (summary)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2013, 6(52): 521-523.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease[J]. *Kidney Inter*, 2012, 2(Suppl): 279-335.
18. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, et al. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study[J]. *Lancet*, 2004, 363(9423): 1768-1771.
19. 陈松, 朱兰, 林正斌, 等. 尿毒症合并严重纯红细胞再生障碍性贫血患者肾移植一例[J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36(5): 295-296.
CHEN Song, ZHU Lan, LIN Zhengbin, et al. Case report of renal transplantation in uremia complicated with severe red cell aplasia[J]. *Chinese Journal of Organ Transplantation*, 2015, 36(5): 295-296.
20. Tortorice K, Pharm HY, Bini E, et al. Recombinant erythropoietin criteria for use for hepatitis C treatment-related anemia. Recombinant Erythropoietin Criteria for Use for Hepatitis C Treatment-Related Anemia VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and Medical Advisory Panel[EB/OL]. [2007-06-01]. <https://www.hepatitis.va.gov/pdf/erythropoietin-criteria.pdf>.
21. Stravitz RT, Chung H, Sterling RK, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(6): 1415-1419.
22. Weber G, Gross J, Kromminga A, et al. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(9): 2381-2383.
23. Hashimoto K, Harada M, Kamijo Y. Pure red cell aplasia induced by anti-erythropoietin antibodies, well-controlled with tacrolimus[J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(4): 502-505.
24. Mahajan SA, Nandagopal N, Soni M, et al. Rituximab: A viable treatment option for epoetin-induced pure red cell aplasia[J]. *Indian J Nephrol*, 2015, 25(6): 366-369.
25. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, 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.
26. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(19): 1848-1855.
27. 夏训明. Omontys(peginesatide)获美国FDA批准用于接受透析的慢性肾病患者治疗贫血[J]. *广东药学院学报*, 2012, 28(2): 217.
XIA Xunming. Omontys (peginesatide) was approved by FDA for the treatment of anemia in dialysis patients with chronic kidney disease[J]. *Journal of Guangdong Pharmaceutical University*, 2012, 28(2): 217.
28. 抗贫血药Omontys召回[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(8): 31.
Anti-anemia drug Omontys recall[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2013, 6(8): 31.

本文引用: 孙婧, 焦莉平, 刘小荣. 儿童促红细胞生成素导致纯红细胞再生障碍性贫血1例与文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2499-2504. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.036

Cite this article as: SUN Qiang, JIAO Liping, LIU Xiaorong. Epoetin-associated pure red cell aplasia in children: a case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2499-2504. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.036