

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.06.003

慢性肾脏病中抗体介导纯红细胞再生障碍性贫血的研究进展

游晓娥 马华林 王圳 张欣洲 郭宝春

【摘要】 红细胞生成素及其类似物是治疗慢性肾脏病（CKD）、恶性肿瘤及化学治疗、自身免疫性疾病和营养不良等引起的贫血最有效的药物。但部分患者尤其是 CKD 患者在使用促红细胞生成素后产生中和抗体，从而导致纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）的发生，严重影响患者的病情与预后。全面了解抗体介导的 PRCA 将有助于早期发现疾病，给予适当的检测方法，从而制定合理的治疗措施，有利于改善 CKD 患者预后。该文对 CKD 中抗体介导的 PRCA 研究进展进行了系统综述。

【关键词】 红细胞生成素；纯红细胞再生障碍性贫血；慢性肾脏病；罗沙司他

Research progress on antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease You Xiaoe, Ma Hualin, Wang Zhen, Zhang Xinzhou, Guo Baochun. The Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen 518020, China
Corresponding author, Guo Baochun, E-mail: guobaochun_1983@163.com

【Abstract】 Erythropoietin and its analogues are the most effective drugs for the treatment of anemia caused by chronic kidney disease (CKD), malignant tumors and chemotherapy, autoimmune disorders, and malnutrition, etc. However, partial patients, especially CKD patients, can generate neutralizing antibody after use of erythropoiesis-stimulating agents, thereby leading to pure red cell aplasia (PRCA) and severely affecting disease condition and clinical prognosis. Full understanding of antibody-induced PRCA contributes to delivering early diagnosis, appropriate examinations and effective treatment, and enhancing clinical prognosis of CKD patients. In this article, research progress upon antibody-induced PRCA in CKD patients was systematically reviewed.

【Key words】 Erythropoietin; Pure red cell aplasia; Chronic kidney disease; Roxadustat

纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）是一种罕见的血液系统疾病，其病因可分为特发性、原发性以及继发于其他原因，如 SLE、病毒感染、某些药物[如促红细胞生成素（EPO）]、妊娠和肾衰竭等^[1]。抗 EPO 抗体介导的 PRCA 是指患者使用红细胞刺激剂（ESAs），如重组人促红细胞生成素（rHuEPO）后产生抗 EPO 中和抗体，从而导致的 PRCA。ESAs 是目前最常见的用于慢性肾脏病（CKD）性贫血的药物，自 1998 年应用于临床以来，有关不同品种的 EPO 导致 PRCA 的报告急剧增加。部分 PRCA 患者可以自发恢复或受益于各种治疗方法，包括大剂量糖皮质激素（激素）、免疫抑制剂以及停止使用 EPO 等。然而，仍有部分患者对积极的治疗无反应，他们严重依赖于间断

红细胞输注并产生铁超载，生活质量受到严重影响。因此，PRCA 的诊断和治疗仍然是亟待解决的难题。为此，本文对抗 EPO 抗体介导的 PRCA 进行综述，以加深临床医师对该病的了解。

一、抗 EPO 抗体介导的 PRCA 的流行病学特征

自 1988 年开始 EPO 被用于治疗肾性贫血，起初较少关于 PRCA 的报道。1998 年起，Eprex（Epoetin Alfa，仅在美国境外使用）中的白蛋白稳定剂改为合成化合物聚山梨酸酯 80，自此 PRCA 的发病率逐年上升，并于 2002 年达到高峰^[2]。曾有随访数据表明，抗 EPO 抗体介导的 PRCA 患者以男性为主，几乎所有患者通过皮下途径接受治

基金项目：广东省高水平临床重点专科基金（深圳市配套建设经费）（SZGSP001）；深圳市科技创新委员会可持续发展专项（KCFZ20201221173612034）

作者单位：518020 深圳，暨南大学第二临床医学院（游晓娥，马华林，王圳，张欣洲，郭宝春）；518020 深圳，深圳市人民医院（暨南大学第二临床医学院，南方科技大学第一附属医院）肾内科（马华林，王圳，张欣洲，郭宝春）

通信作者：郭宝春，E-mail: guobaochun_1983@163.com

疗,且大部分患者有使用 Eprex^[3]。2004年后,由于限制皮下注射 EPO 和使用特氟龙涂层橡胶,抗 EPO 抗体诱导的 PRCA 的发生率迅速下降^[4]。但随着近年来生物仿制药的广泛使用,PRCA 的发病率有增加趋势。

二、抗 EPO 抗体介导的 PRCA 的发生机制

产品的因素如翻译后修饰、聚集体、杂质,患者的因素如应用频率、治疗时间、联合用药、潜在疾病,以及一些其他因素均会影响生物仿制药免疫原性的发生率和严重程度,对 rHuEPO 来说也不例外^[5]。

1. 产品相关的因素

最初人们认为来自预充式注射器的未涂覆橡胶塞的有机渗滤液可能是真正的罪魁祸首。但随后小鼠模型实验结果显示渗滤液对 Eprex/Eypo 的免疫原性没有任何影响,而人和小鼠 EPO 的氨基酸序列具有高度的同源性^[6]。有研究表明聚山梨酸酯 80 (rHuEPO 中的稳定剂)可能通过诱导含 EPO 胶束的形成,或通过预填充注射器的未涂层橡胶塞释放的浸出液相互作用,增加 Eprex 的免疫原性,但这一假说与流行病学并不一致^[7]。也有研究报道表明注射器中的可溶性钨与药物蛋白产品的聚集与变形有关^[8]。另外,生物仿制药与原研药对比,在蛋白质序列的变化、糖基化的差异、蛋白质聚集、生产过程中出现的污染物和杂质、配方的成分和性质、储存和运输过程,均可能增加 PRCA 发病的风险^[9]。

2. 患者相关的因素

EPO 除用于 CKD 性贫血外,同样广泛用于恶性肿瘤患者、自身免疫性疾病患者及营养不良患者。然而,肾性贫血患者产生的抗体介导 PRCA 最多,这可能是由于 CKD 患者使用 EPO 的时间更长、剂量更大、用药更频繁,提示了药物使用的时间和剂量对于免疫原性产生的重要性^[5]。同时,患者的遗传背景会影响是否产生抗体。多项研究表明,HLA-DRB1*09-DQB1*0309 与抗 EPO 导致的 PRCA 相关^[10]。此外,患者自身营养不良、水和电解质紊乱、ACEI/ARB 类药物的使用、甲状腺功能减退等也可能参与了抗 EPO 抗体的产生^[11]。

3. 药物使用方式

除上述原因外,药物使用方式也和 PRCA 的发病率相关。单独静脉注射 EPO 产生 PRCA 的报道较少^[2]。这可能是由于皮肤中的抗原呈递细胞浓

度较高,或由于吸收速度较慢,所用蛋白质的可利用性更长,因此皮下给药比静脉给药更容易引起免疫反应^[12]。然而,皮下注射 EPO 的生物利用度高、半衰期长,可减少过敏反应、高血压、血管栓塞等不良反应,且增加了患者自行用药的可能性是其不可忽视的优点。

4. 其他因素

值得注意的是,Casadevall 等^[13]报道了一例未接受 EPO 治疗却发生 EPO 抗体介导的 PRCA 患者,提示了单独内源性 EPO 产生抗 EPO 的抗体也可能导致 PRCA 的发生。

三、抗 EPO 抗体介导的 PRCA 临床表现及诊断标准

1. 临床表现

抗 EPO 抗体介导的 PRCA 的临床表现包括:接受 rHuEPO 治疗数周,每周血红蛋白水平下降 10 g/L,为了保持可接受的血红蛋白水平,每周需要输注 1 单位红细胞;网织红细胞计数百分比低于 1%;铁蛋白和转铁蛋白饱和度正常或升高;部分患者出现局部或全身变态反应。对病例系统分析显示,部分患者会经历血小板数量的减少,但一般不会下降到正常范围以下。对于出现以上表现的患者,应该警惕 PRCA 的发生。

2. 诊断标准

抗 EPO 抗体介导的 PRCA 诊断标准包括:①使用 rHuEPO 的过程中出现进行性加重的贫血,即使加大 rHuEPO 剂量,患者症状仍无改善甚至加重,同时排除透析不充分、营养不良、感染、慢性失血、缺铁等而导致 ESAs 治疗反应低下的因素,以及其他可能导致 PRCA 的原因,如病毒感染、胸腺瘤等;②骨髓检测提示红系增生不良,粒系和巨核系无明显改变;③血清中检测到抗 EPO 抗体。其中骨髓及血清学检查是诊断重点^[14]。对于抗 EPO 抗体阴性的患者,若临床表现高度怀疑 PRCA,应尝试重复检测及使用不同的方法检测。同时对于抗 EPO 抗体阳性的患者,需要检测抗 EPO 抗体的中和活性,因为并非所有抗 EPO 抗体都具有中和活性。

四、抗 EPO 抗体的检测技术

研究表明,抗 EPO 抗体的检测结果和滴度因抗体特性和使用的方法而异^[15]。只有选择性的检测平台能够检测到不同的 EPO 抗体谱系,这表明

在临床中一些抗 EPO 抗体很可能在检测中被遗漏。因此,临床医师应该掌握不同的抗 EPO 抗体检测方法的优缺点,在适当的情况下选择合适的检测方法。

1. ELISA

ELISA 是目前应用最广泛的药物抗体检测方法,具有易于掌握、容易操作的特点。然而这种方法费时费力、灵敏度相对较低,低亲和力抗体可能会因为多次洗涤而无法测出,造成假阴性结果。间接 ELISA 在一定程度上克服了表位遮蔽问题,但对高亲和力抗体 J、E 和 H 相对于其他抗体的识别能力较弱。桥联 ELISA 是一种改进的方法,通过在固定化的 EPO 和酶联的 EPO 之间形成桥梁来提高检测的特异度,但是生物素结合 EPO 的程序差异会导致检测结果不同,因此如果该方法用于检测临床样本中存在的多种抗 EPO 抗体,则需要修改 EPO 生物素化程序^[16]。

2. 表面等离子体共振

使用 Biacore 技术的表面等离子体共振 (SPR) 是一种检测抗 EPO 抗体的通用技术,具有可以检测到低亲和力抗体的优点。同时,SPR 提供了对抗体反应的详细分析,包括早期 (IgG1 和 IgM) 和晚期反应以及不同亲和力的抗体反应。然而,检测灵敏度低,设备和操作成本高是其不可忽视的缺点。此外,由于该设备的特点,需要熟练的操作人员,检测血清样本后需要频繁的维护,这大大限制了其临床应用^[17]。

3. 放射免疫沉淀法

在放射免疫沉淀法 (RIPA) 分析中,血清抗体在溶液中与放射性核素 ¹²⁵I 标记的促红细胞生成素结合,得到的复合物被固相抗球蛋白试剂捕获,并通过离心沉淀进行分析。该方法简单易用,对高亲和力 IgG 抗体具有高特异度、高灵敏度。此外,Swanson 等^[18]使用的改良 RIPA 允许检测 EPO 特异性的 IgM 抗体。因此,RIPA 能够检测不同亲和力和同种类型的抗体,如果操作得当,RIPA 可以检测所有抗体,包括 IgG 和 IgM 异型。这种方法的缺点是需要使用放射性核素 ¹²⁵I^[19]。

4. 电化学发光分析 (ECL)

MSD 平台的 ECL 近年来受到人们的关注。与 ELISA 相比,ECL 洗涤步骤较少,适合免疫原性筛选,但成本较高。虽然快速分离的低亲和力抗体 C 较难识别,但有报道桥接 ECL 具有较高的灵敏度,可以检测除抗体 B 外的所有抗体,正在成为替代

ELISA 的方法^[20]。

5. 体外生物学测定

前述方法均可用于检测患者血清中是否存在与 EPO 结合的抗体,但不能证明抗体的中和活性如何。体外生物学测定是唯一可用于定量检测抗 EPO 抗体中和活性的方法。鉴于这种检测费用昂贵,仅在其他检测方法获得的结果与临床表现不一致时才有必要进行^[21]。

除上述检测方法外,萤光素酶免疫共沉淀系统 (LIPS) 和 SPR 一样能够识别所有抗体。AlphaLisa 均相 ELISA 法没有洗涤步骤,可以检测除抗体 B 外的所有抗体。相互作用网络 Bio-Plex 检测的抗体谱与 AlphaLisa 相同,但滴度要低得多,特别是对高亲和力的抗体 J、E 和 H。细胞系法无法检测到 IgM 抗体 I 和 G,但可以检测到所有其他抗体,包括低亲和力的抗体 B 和 C^[21]。上述检测方法各有其优缺点,而选择合适的检测方法将有助于早期诊断疾病。

五、治疗方案

1. 停用药物

一旦高度怀疑抗 EPO 抗体介导的 PRCA,及时停药是非常必要的。体外研究表明,即使是大剂量的 ESAs 也不能克服抗 EPO 抗体的中和能力,相反可能会带来严重的全身免疫反应风险^[22]。曾有单独停用 rHuEPO 后 PRCA 成功缓解的报道^[23]。但对于大部分患者而言,单纯停药几乎都无法从 PRCA 中恢复^[24]。

2. 免疫抑制剂

一项报道了未接受免疫抑制剂治疗的、抗 EPO 抗体介导的 PRCA 患者恢复率为 2%,接受免疫抑制剂患者的治疗恢复率达 52%^[3]。常用的免疫抑制剂包括环孢素、环磷酰胺、激素,以及生物制剂如利妥昔单抗等。EPO 介导的 PRCA 标准疗法是用环孢素或环磷酰胺联合泼尼松治疗^[25]。据报道,单用环孢素治疗 PRCA 患者的总有效率为 67%,环孢素联合激素治疗 PRCA 患者的总有效率为 87%。有报道指他克莫司对 EPO 诱导的 PRCA 有效^[26]。Chen 等^[27]还报道西罗莫司对 PRCA 患者完全缓解率达 58.3%,这似乎是一个有前景的选择。近期有许多使用利妥昔单抗治疗 EPO 相关性 PRCA 的报道。在笔者团队已发表的一篇报道中,有一例患者在使用其他药物无效的情况下,使用利妥昔单抗有效缓解病情^[28]。但上述药物仅有个案

报道,需要更系统的分析及更大范围的临床试验探讨免疫抑制剂在抗 EPO 抗体导致的 PRCA 中的疗效。

3. 持续促红细胞生成素受体激活剂

持续促红细胞生成素受体激活剂 (CERA) 是第三代 ESAs, 关于其诱导 PRCA 的报道较少, 可能是用于替代 EPO 的潜在药物^[29]。

4. 缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂

缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂 (HIF-PHIs) 通过稳定 HIF 从多方面治疗肾性贫血。其代表药物罗沙司他已多次被报道在使用免疫抑制剂的情况下, 成功用于抗 EPO 抗体介导的 PRCA 的治疗, 甚至有无需使用免疫抑制剂、单独用于 PRCA 治疗的病例^[30]。然而, 罗沙司他也有一定的局限性。因为抗 EPO 抗体可能同时影响内源性和外源性 EPO, 因此罗沙司他对抗体滴度较高的抗 EPO 抗体介导的 PRCA 患者可能无效。对于免疫抑制剂治疗后抗体检测为阴性的抗 EPO 抗体介导的 PRCA 患者, 使用罗沙司他治疗不仅可以提高患者的血红蛋白水平, 还可以降低 PRCA 的复发率。因此在使用免疫抑制剂的基础上, 罗沙司他是一种很有前景的药物, 但是对于其单独用于 EPO 相关 PRCA 和疗效还需要进一步研究证实。

5. 红细胞生成素模拟肽

Peginesatide 是一种红细胞生成素模拟肽, 已被证明可纠正 CKD 患者的抗体介导的 PRCA, 其氨基酸序列不同于重组 EPO, 因此它不与抗 EPO 抗体发生交叉反应, 但因其严重的不良反应而退出市场。EPO-018B 也是一种基于合成肽的促红细胞生成刺激剂, 克服了目前批准的 ESA 不足, 包括抗 EPO 抗体介导的 PRCA^[31]。然而, EPO-018B 的安全性还需要在未来的临床研究中进一步证实。同时, Peginesatide 的不良反应用令 EPO-018B 使用需更加谨慎。

6. 基因工程

针对 EPO 蛋白序列上的 HLA- II 类等位基因的突变已被证明可在体外降低免疫原性。对于因 HLA-DRB1*09 基因的高表达而对 rHuEPO 具有免疫原性的患者, 基因工程化的 rHuEPO 可能是潜在的替代候选药物^[32]。

7. 肾移植

正如前文所提到的, 肾移植的有效性已被许多病例报道证实, 无疑是目前有效率较高的治疗手段之一^[33]。但其临床应用由于肾源的缺乏而受到

限制。

8. 重新再使用 ESAs

对于许多 CKD 患者而言, ESAs 治疗的好处是无可否认的, 以至于很难不考虑重新开始 ESAs 治疗。到目前为止, 有许多从抗体介导的 PRCA 中恢复后再次成功接受 ESA 治疗的病例报道^[34]。然而, 终末期肾病的患者仍会产生少量的 EPO, 因此需警惕复发。

除上述方法外, 大剂量 Ig 冲击、血浆置换等均被证明对抗体介导的 PRCA 有效, 而肾脏病学的专家也在探索更加有效的治疗方案。

六、结 语

目前, 抗 EPO 抗体介导 PRCA 的发病机制、最佳检测手段及治疗方案仍不明确, 因此应加强对疾病发病机制的研究, 探索更加简单、有效的检测方法, 寻求更好的预防及治疗方案, 以令更多的 PRCA 患者获益。

参 考 文 献

- [1] Djaldetti M, Blay A, Bergman M, et al. Pure red cell aplasia-a rare disease with multiple causes. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57 (8): 326-332.
- [2] Bennett C L, Luminari S, Nissenson A R, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*, 2004, 351 (14): 1403-1408.
- [3] 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. *Blood*, 2005, 106(10): 3343-3347.
- [4] Boven K, Knight J, Bader F, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20 (Suppl 3): iii33-iii40.
- [5] Scott D W, De Groot A S. Can we prevent immunogenicity of human protein drugs? *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (Suppl 1): i72-i76.
- [6] Ryan M H, Heavner G A, Brigham-Burke M, et al. An *in vivo* model to assess factors that may stimulate the generation of an immune reaction to erythropoietin. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6 (4): 647-655.
- [7] McKoy J M, Stonecash R E, Cournoyer D, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion*, 2008, 48 (8): 1754-1762.
- [8] Seidl A, Hainzl O, Richter M, et al. Tungsten-induced denaturation and aggregation of epoetin Alfa during primary

- packaging as a cause of immunogenicity. *Pharm Res*, 2012, 29 (6): 1454-1467.
- [9] Jelkmann W. Biosimilar recombinant human erythropoietins (“epoetins”) and future erythropoiesis-stimulating treatments. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12 (5): 581-592.
- [10] Praditpornsilpa K, Kupatawintu P, Mongkonsritagoon W, et al. The association of anti-r-HuEpo-associated pure red cell aplasia with HLA-DRB1*09-DQB1*0309. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (5): 1545-1549.
- [11] 张晶, 张承英. 抗 EPO 抗体特性、分类及其相关纯红细胞再生障碍性贫血的发病机制及诊治进展. *武警医学*, 2018, 29 (12): 1169-1172.
- [12] Shingu Y, Nakata T, Sawai S, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia related with epoetin-beta pegol (C.E.R.A.) as an erythropoietic agent: case report of a dialysis patient. *BMC Nephrol*, 2020, 21 (1): 275.
- [13] Casadevall N, Dupuy E, Molho-Sabatier P, et al. Autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *N Engl J Med*, 1996, 334 (10): 630-633.
- [14] Rossert J, Casadevall N, Eckardt K U. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (2): 398-406.
- [15] Wadhwa M, Mytych D T, Bird C, et al. Establishment of the first WHO Erythropoietin antibody reference panel: report of an international collaborative study. *J Immunol Methods*, 2016, 435: 32-42.
- [16] Gross J, Moller R, Henke W, et al. Detection of anti-EPO antibodies in human sera by a bridging ELISA is much more sensitive when coating biotinylated rhEPO to streptavidin rather than using direct coating of rhEPO. *J Immunol Methods*, 2006, 313 (1/2): 176-182.
- [17] Masson J F. Surface plasmon resonance clinical biosensors for medical diagnostics. *ACS Sens*, 2017, 2 (1): 16-30.
- [18] Swanson S J, Ferbas J, Mayeux P, et al. Evaluation of methods to detect and characterize antibodies against recombinant human erythropoietin. *Nephron Clin Pract*, 2004, 96 (3): c88-c95.
- [19] Seelig C A, Blüthner M, Seelig H P. High sensitivity detection of anti-DFS70 antibodies by radioimmunoprecipitation assay (RIPA). *Clin Lab*, 2020, 66 (5): 10.7754/Clin. Lab.2019.191016.
- [20] Shibata H, Nishimura K, Miyama C, et al. Comparison of different immunoassay methods to detect human anti-drug antibody using the WHO erythropoietin antibody reference panel for analytes. *J Immunol Methods*, 2018, 452: 73-77.
- [21] Thorpe R, Swanson S J. Assays for detecting and diagnosing antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): an assessment of available procedures. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20 (Suppl 4): iv16-iv22.
- [22] Krüger A, Schröer W, Röhrs F, et al. PRCA in a patient treated with epoetin beta. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18 (5): 1033-1034.
- [23] Katagiri D, Shibata M, Katsuki T, et al. Anti-epoetin antibody-related pure red cell aplasia: successful remission with cessation of recombinant erythropoietin alone. *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14 (5): 501-505.
- [24] Chen X M, Li H, Wu Y, et al. Case report: dynamic antibody monitoring in a case of anti-recombinant human erythropoietin-mediated pure red cell aplasia with prolonged course after kidney transplantation. *Front Immunol*, 2022, 13: 1049444.
- [25] Gurnari C, Maciejewski J P. How I manage acquired pure red cell aplasia in adults. *Blood*, 2021, 137 (15): 2001-2009.
- [26] Hashimoto K, Harada M, Kamijo Y. Pure red cell aplasia induced by anti-erythropoietin antibodies, well-controlled with tacrolimus. *Int J Hematol*, 2016, 104 (4): 502-505.
- [27] Chen Z, Liu X, Chen M, et al. Successful sirolimus treatment of patients with pure red cell aplasia complicated with renal insufficiency. *Ann Hematol*, 2020, 99 (4): 737-741.
- [28] You X, Guo B, Wang Z, et al. Case report: roxadustat in combination with rituximab was used to treat EPO-induced pure red cell aplasia. *Front Neurol*, 2022, 2: 847847.
- [29] Okahashi N, Kubo M, Hoshino E, et al. Successful treatment of antibody-mediated pure red cell aplasia induced by continuous erythropoietin receptor activator with prednisolone. *Intern Med*, 2022, 61 (14): 2209-2213.
- [30] Li S, Chen X, Hu P, et al. Roxadustat improves erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia in a patient with hemodialysis. *Blood Purif*, 2022, 51 (2): 189-192.
- [31] Gong X L, Gu X L, Chen Y C, et al. Chronic preclinical safety evaluation of EPO-018B, a pegylated peptidic erythropoiesis-stimulating agent in monkeys and rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 307: 45-61.
- [32] Susantad T, Fuangthong M, Tharakaraman K, et al. Modified recombinant human erythropoietin with potentially reduced immunogenicity. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 1491.
- [33] Melgar A A, Hijosa M M, de la Vega R P, et al. Antierythropoietin antibody-induced pure red cell aplasia: posttransplant evolution. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19 (9): 1059-1061.
- [34] Summers S A, Matijevic A, Almond M K. Successful re-introduction of recombinant human erythropoietin following antibody induced pure red cell aplasia. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 (8): 2137-2139.

(收稿日期: 2022-12-16)

(本文编辑: 林燕薇)