

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.03.019

铁调素在多发性骨髓瘤相关性贫血中的作用机制

Mechanism of hepcidin in multiple myeloma related anemia

金钿 综述;蔡真 审阅(浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心,浙江 杭州 310003)

[摘要] 贫血是多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)的常见症状,与预后不良相关。目前认为,MM相关性贫血是一种慢性病性贫血(anemia of chronic disease,ACD),由慢性炎症刺激所导致。铁调素(hepcidin)是一种机体铁代谢调节激素,它在炎症刺激下表达上调,使铁无法从细胞释放至血浆,造成血清铁降低,进而导致贫血发生。铁调素相关通路是MM相关性贫血发病机制中的中心环节,成为MM相关性贫血治疗的新靶点。促红细胞生成素类制剂(erythropoiesis-stimulating agent,ESA)能有效提高血红蛋白水平,是既往治疗MM相关性贫血的主要方法之一。近年ESA对肿瘤相关性贫血的治疗效果受到质疑,认为ESA可能促进肿瘤进展,并不能改善患者的总体预后。本文主要对MM相关性贫血的发病机制及治疗进行综述,着重阐述铁调素的作用机制,总结ESA的治疗效果,探讨铁调素通路的靶向治疗作用。

[关键词] 多发性骨髓瘤;贫血;铁调素;促红细胞生成素

[中图分类号] R733.3;R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)03-0360-05

贫血是多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)的常见症状之一,60%~80%的初诊患者均有不同程度的贫血^[1]。多种因素导致MM相关性贫血的发生,包括肿瘤侵犯所致的造血抑制、恶性浆细胞直接介导的红系造血祖细胞凋亡、肾功能衰竭导致的促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)分泌不足、化疗相关骨髓抑制和慢性炎性刺激所致的炎性贫血等,其中,各种炎症因子,特别是白介素-6(interleukin-6,IL-6)的炎性刺激被认为是MM相关性贫血发生的主要原因^[1]。临床治疗MM相关性贫血,除了针对原发恶性肿瘤进行治疗外,还包括输血、促红细胞生成素类制剂(erythropoiesis-stimulating agent,ESA)及铁剂的应用。

近10年来,铁调素(hepcidin)在慢性病性贫血(anemia of chronic disease,ACD)发生、发展中的中心地位得到认识,靶向于铁调素调节通路的新药相继进入临床,有望于更有效、更安全地治疗MM相关性贫血。

1 铁调素在MM相关性贫血发病中的重要作用

MM相关性贫血表现为轻至中度贫血,且通常是正细胞、正色素性,伴随网织红细胞降低,血清铁降低或正常,血清铁蛋白升高,骨髓巨噬细胞铁色素沉积。这些特征说明,MM相关性贫血存在铁的输出异常,铁在网状内皮系统沉积,从网状内皮系统释放受阻^[1-2]。近10年来,越来越多的研究提示,一种铁代谢调节激素——铁调素,在机体铁储备及铁循

环利用中发挥了关键性作用。

1.1 铁调素的发现及其作用机制

铁调素是在1998年发现的由肝细胞合成的一种包含25个氨基酸的多肽,它是一种免疫反应物,在炎症状态下表达显著增加,具有抗微生物及抗炎效应^[3]。小鼠实验^[4]证明,铁调素是铁获取的一种负调控因素,它对铁摄取及输出的调节作用主要通过与其效应器铁输出蛋白(ferroportin,FPN)的结合实现。FPN是广泛存在于铁输出细胞(主要为肠上皮细胞、肝细胞及巨噬细胞)膜表面的铁输出器,铁调素与其结合后使FPN内化及泛素化而失去活性,导致铁从细胞内转移至血浆的过程受阻,从而使血清铁下降而储存铁增多^[5-7]。此外,还存在其他受铁调素调节的铁转运蛋白,如铁转运蛋白受体1(transferrin receptor 1,TfR1)及二价金属离子转运蛋白1(divalent metal transporter 1,DMT1)^[8-9]。其中,DMT1广泛表达于小肠上皮管腔侧细胞膜上,是小肠上皮吸收食物铁的载体蛋白,铁调素可通过泛素

[基金项目] 浙江省科技厅重点资助项目(No. 2009C03012-2);浙江省高层次卫生创新人才培养工程资助项目(No. 2007.7-2012.6)。Project supported by the Key Program of Science and Technology Bureau of Zhejiang Province (No. 2009C03012-2), and the High Level Health Technology Innovation of Elite Culture Program of Zhejiang Province (No. 2007.7-2012.6)

[作者简介] 金钿(1989-),女,浙江省宁波市人,硕士,主要从事血液系统恶性肿瘤基础和临床的研究。E-mail: springjd@zju.edu.cn

[通信作者] 蔡真(Cai Zhen,corresponding author),E-mail: caizhen1@yahoo.com

化途径下调 DMT1 水平,降低肠道铁吸收水平^[9]。Sharma 等^[2]首先在初诊 III 期 MM 患者中检测到尿铁调素水平为正常对照组的 3 倍,且与治疗前血红蛋白水平呈负相关。研究^[10-11]进一步证实,MM 患者血清铁调素水平与血红蛋白水平负相关,与血清铁、转铁蛋白饱和度呈正相关。

1.2 MM 炎症因子对铁调素的调节:IL-6 及 BMP2 的关键作用

铁调素在缺氧及骨髓造血需求增加时表达下调,在铁储备水平增加及炎症因子作用下表达上调^[7]。各种炎症因子中,IL-6 及骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)的地位突出,两者分别通过激活 STAT3(signal transduction and activator of transcription 3)及 SMAD(small mothers against decapentaplegic homologue)在转录水平上调节铁调素表达,被认为是调节作用中的关键因子。

由浆细胞自分泌及骨髓基质细胞旁分泌产生的 IL-6 是 MM 发生发展的重要因子^[12]。研究^[13-14]显示,IL-6 可启动 STAT 信号通路,促使 STAT3 结合铁调素启动子,激活铁调素基因转录,从而上调铁调素水平。Sharma 等^[8]的研究首先提示,MM 贫血患者中 IL-6 与铁调素水平具有相关性,44 例 MM 相关性贫血患者尿铁调素水平为正常对照组的 3 倍,且与治疗前血红蛋白水平呈负相关,与 IL-6 水平存在正相关性($P=0.06$)。

BMP2-SMAD 通路在 MM 相关性贫血中发挥着更为重要的作用。SMAD 通路是铁储备调节铁调素的必需通路,在铁负荷过多的状况下,BMP 特别是 BMP6 表达上调,激活 SMAD 通路,促进铁调素启动子转录^[15-16]。MM 患者中 BMP 家族成员的表达水平存在异质性,比较肯定的是 BMP6 的表达上调,而 BMP2 的表达仍存在争议^[11, 17-18]。Maes 等^[11]检测到 MM 患者血清 BMP2 表达上调,且免疫去除 BMP2 的 MM 患者血清对铁调素启动子的激动作用显著下降,超过了免疫去除 IL-6 的作用,提示 BMP2 是 MM 患者血清中激活铁调素表达的主要因子。

1.3 IL-6-STAT 与 BMP-SMAD 通路的相互关系

Maes 等^[11]的研究显示,IL-6-STAT 与 BMP-SMAD 通路之间存在协同作用,一种转录共激活剂 p300 可能在其中起到桥梁作用^[19]。更多研究^[20-21]提示,BMP 反应原点是 IL-6 介导的铁调素转录途径所必需的,强调了 BMP 或可作为治疗的靶目标。

1.4 铁调素通路导致 MM 相关性贫血模型总结

炎症因子特别是 IL-6 及 BMP2 通过促进铁调素表达,引起 MM 相关性贫血的发生:MM 患者血清

过表达的 IL-6 及 BMP2 分别通过 STAT 通路及 SMAD 通路激活肝细胞铁调素启动子,进而促进铁调素基因转录,上调 MM 患者铁调素水平。上调的铁调素一方面与肠上皮细胞、肝细胞及巨噬细胞表面的 FPN 结合,使 FPN 失活,失去其铁转运作用,从而使铁无法从细胞内释放至血浆,血清铁下降;另一方面铁调素还可作用于其他铁转运蛋白如 DMT1,使肠道吸收食物铁减少,进一步降低血清铁水平,最终使 MM 患者处于功能性缺铁状态,造成贫血的发生。图 1 对该过程进行了总结,其中的 STAT3 通路及 SMAD 通路之间的相互关系仍没有定论。

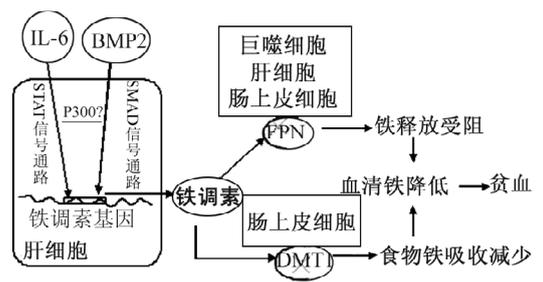


图 1 炎症因子导致 MM 相关性贫血的发生

2 MM 相关性贫血的治疗

MM 相关性贫血是否需要特别治疗? 有观点认为,多数 MM 相关性贫血为轻中度贫血,且可随原发肿瘤的缓解而恢复,因此只需治疗原发肿瘤即可。另有研究^[22]认为,贫血导致乏力、呼吸困难、心血管并发症、认知障碍等症状,显著降低生活质量(quality of life, QOL),甚至可能导致肿瘤恶性进展,因此纠正 MM 相关性贫血非常必要。

2.1 ESA 治疗

目前,对 ESA 的疗效从 4 方面进行评估:(1)促红细胞生成效果;(2)对总体生存率(overall survival, OS)的影响;(3)对 QOL 的影响;(4)相关不良反应。Meta 分析^[23]证实,ESA 具有促进红细胞生成作用,可使血红蛋白升高 20 g/L 以上,降低 36% 的输血风险。尽管如此,ESA 是否能改善总体生存并不确定。多个临床试验^[24-26]均提示,肿瘤患者 ESA 的使用与较差的 OS 或无进展生存率(progression free survival, PFS)相关。该结果的分子基础可能是肿瘤细胞表面存在 EPO 受体(EPO receptor, EPOR)。EPO 与靶细胞表面 EPOR 结合后可激活 JAK2/STAT5、PI3K/AKT、MAPK/ERK、PKC 通路,促进靶细胞的增殖^[27]。

ESA 能改善肿瘤相关性贫血总体生存这一作用受到质疑,但几乎所有研究^[28]均显示 ESA 能显著提高患者 QOL,因此 ESA 仍然被广泛使用。ESA 最值得关注的不良反应是静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的发生,Bohlius 等^[23]的 Meta 分析提示,使用 ESA 使 VTE 的发生风险增高,相对危险度为 1.67。

在 MM 患者中,早期临床试验更多关注 ESA 对升高血红蛋白、减少输血次数的积极作用,其有效率为 55%~80%。近年研究更多关注的是 ESA 对总体生存、QOL 及 VTE 发生的影响,研究结果显示 ESA 能提高 QOL,而对是否能改善总体生存或促进 VTE 的发生仍存在争议^[29-32]。

因 ESA 对改善生存的不确定性,以及可能促进 VTE 的发生,2007 年 ASCO-ASH 指南下调了 ESA 治疗肿瘤相关性贫血的血红蛋白阈值,将其定为 100 g/L,并对非放化疗的患者使用 ESA 进行了黑框警告。2010 年,该指南又推荐尽可能减剂量使用 ESA,使血红蛋白升至不需输血的阈值即可^[33]。

2.2 铁剂使用的争议

肿瘤患者铁储存于网状内皮系统不能释放,所以机体处于相对缺铁状态,这是使用铁剂治疗肿瘤相关性贫血的理论基础。近期临床试验^[34]证实,静脉铁剂可增加肿瘤患者 ESA 疗效,降低 ESA 的使用剂量。

虽然铁剂联合 ESA 对升高血红蛋白效果显著,但因长期应用副作用较大,所以铁剂在肿瘤患者中仍未被常规使用。Steensma 等^[35]在最近的一个 III 期临床试验中重点观察了铁剂相关不良反应,使用 ESA 治疗的化疗相关性贫血患者静脉使用铁剂组与未使用铁剂组 3/4 级不良事件发生率分别为 54% 和 46% ($P=0.16$)。值得注意的是,长期使用铁剂可能会造成铁负荷过多,进而引起毒性氧自由基的形成,促进肿瘤生长和器官损伤。可惜的是至今仍未有临床试验来评估铁剂的使用对患者长期生存的影响。

2.3 铁调素:治疗的新靶点

近些年,以铁调素及其作用通路为靶点的新型制剂相继问世,有望于更有效地治疗 ACD。其中大部分制剂还处于临床前阶段,部分已进入 I 期临床。以下对已进入或即将进入临床的部分制剂做更为详细的介绍。

mAb2.7 是 Lily 公司研制的人源化抗铁调素单抗。在炎症性贫血小鼠模型中,它与 ESA 合用可逆转铁的释放受限,阻碍贫血进展,但不管是 mAb2.7

单用或是 ESA 单用均不能达到该疗效^[36]。Ab12B9m 是该公司研制的另一种人源化铁调素单抗,最近在正常短尾猴模型上进行的药物动力学实验^[37]提示,每周 300 mg/kg 剂量的 Ab12B9m 可有效降低铁调素水平。目前 Lily 公司正在进行 I 期临床试验评估该种铁调素单抗的效果及安全性。

载脂蛋白是一种分泌性蛋白,可识别并结合多种非亲水性配体及特异性细胞表面受体,常被应用于研制各种靶向药物。PRS-080 是慕尼黑理工大学及 Pieris 公司研制的一种载脂蛋白,对人类铁调素具有很高的亲和力。研究^[38]显示,在注射人铁调素造成的贫血小鼠模型中,95 mg/kg PRS-080 能完全逆转短期血清铁减少。

NOX-H94 是 NOXXON 公司研制的一种核酸适体,有良好的抗核酸酶活性,且在体内有良好的稳定性及较弱的免疫原性。在体外实验中,NOX-H94 能特异性结合人铁调素,有效阻断铁调素介导的 FPN 降解过程^[39]。且在 IL-6 诱导的高铁调素水平的猴模型中,NOX-H94 能提高血清铁调素水平^[40]。最近该公司亦启动了 I 期临床试验来评估 NOX-H94 的安全性、有效性及耐受性。

Tocilizumab 是抗 IL-6 受体抗体,在动物模型中能有效地降低铁调素、超敏 C 反应蛋白水平,提高血红蛋白水平^[41]。在一个淋巴结增生症(Castleman 病)的临床试验中,使用 Tocilizumab 治疗 6~12 个月后,6 例患者中有 5 人铁调素水平降低,血红蛋白恢复正常,乏力、体重减轻等症状亦有所改善^[42]。Siltuximab 是一种抗 IL-6 抗体,在 23 例 Castleman 患者中进行的临床试验^[43]显示,Siltuximab 可显著提高 19 例患者血红蛋白水平。维生素 D 具有促进造血细胞分化及降低炎症因子水平的作用,在血透患者中补充维生素 D 可减少患者 EPO 的用量^[44],在健康的志愿者中使用维生素 D 可使铁调素降低 50%^[38]。目前迫切需要更进一步的随机对照临床试验来探究其在 ACD 中的作用。还有其他更多尚未进入临床的制剂正在研究中(表 1)。虽然这些药物的临床价值及副作用缺少数据,但相信未来它们在 MM 相关性贫血的治疗中将占一席之地。

3 结语

MM 相关性贫血的发生中铁调素起着中心环节的作用,但具体调节方式仍然存在很多疑问,需要更进一步的研究探索。近些年的循证医学证据使人们有必要重新审视 ESA 在肿瘤相关性贫血中的使用,铁剂的使用虽然可以增加 ESA 的效果,但其对患者

预后的影响却并不确定。铁调素调节通路的的研究进展迅速,以该通路为靶点的新药有望于更有效而安全地治疗 MM 相关性贫血。

表 1 靶向作用于铁调素通路的制剂

药物名称	作用机制	研究阶段
mAB2.7	Antihepcidin antibodies	I 期临床
Ab12B9m	Antihepcidin antibodies	I 期临床
ShRNA	RNA interference	临床前
ALN-HPN	RNA interference	临床前
PRS-080	Hepcidin binding proteins	I 期临床
NOX-H94	Hepcidin binding spiegelmers	I 期临床
LDN-193189	BMP6-HJV-SMAD pathway inhibitors	临床前
HJV. Fc	BMP6-HJV-SMAD pathway inhibitors	临床前
Anti-BMP mAb	BMP6-HJV-SMAD pathway inhibitors	临床前
Tocilizumab	Anti-IL-6R,IL-6 pathway inhibitors	I 期临床
Siltuximab	Anti-IL-6	I 期临床
AG490	Inhibition of the JAK1/2-STAT3 signaling cascade	临床前
PpYLKTK	Inhibition of the JAK1/2-STAT3 signaling cascade	临床前
Vitamin D	Down regulation of proinflammatory cytokines transcripts	II 期临床
Antiferroportin mAb	Ferroportin Agonists/Stabilizers	临床前

[参考文献]

[1] Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma [J]. Clin Lymphoma, 2003, 4(Suppl 1): S23-S29.

[2] Sharma S, Nemeth E, Chen YH, et al. Involvement of hepcidin in the anemia of multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(11): 3262-3267.

[3] De Domenico I, Zhang TY, Koenig CL, et al. Hepcidin mediates transcriptional changes that modulates acute cytokine-induced inflammatory response [J]. J Clin Invest, 2010, 120(7): 2395-2405.

[4] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(15): 8780-8785.

[5] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. Science, 2004, 306(5704): 2090-2093.

[6] Ramey G, Deschemin JC, Durel B, et al. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes [J]. Haematologica, 2010, 95(3): 501-504.

[7] Ganz T. Hepcidin and iron regulation 10 years later [J]. Blood, 2011, 117(17): 4425-4433.

[8] Du F, Qian C, Qian ZM, et al. Hepcidin directly inhibits transferrin receptor 1 expression in astrocytes via a cyclic AMP-protein kinase A pathway [J]. Glia, 2011, 59(6): 936-945.

[9] Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, et al. Intestinal DMT1 co-transporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation [J]. Gastroenterology, 2011, 140(4): 1261-1271.

[10] Katodritou E, Ganz T, Terpos E, et al. Sequential evaluation of serum hepcidin in anemic myeloma patients: Study of correlations with myeloma treatment, disease variables, and anemia response [J]. Am J Hematol, 2009, 84(8): 524-526.

[11] Maes K, Nemeth E, Roodman GD, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2 [J]. Blood, 2010, 116(18): 3635-3644.

[12] Barille S, Bataille R, Amiot M. The role of interleukin-6 and interleukin-6/interleukin-6 receptor-alpha complex in the pathogenesis of multiple myeloma [J]. Eur Cytokine Netw, 2000, 11(4): 546-551.

[13] Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 [J]. Blood, 2006, 108(9): 3204-3209.

[14] Fleming MD. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008, 2008(1): 151-158.

[15] Lin L, Valore EV, Nemeth E, et al. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4 [J]. Blood, 2007, 110(6): 218-2189.

[16] Xia Y, Babbitt JL, Sidis Y, et al. Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin [J]. Blood, 2008, 111(10): 5195-5204.

[17] Seckinger A, Meissner T, Moreaux J, et al. Bone morphogenic protein 6: A member of a novel class of prognostic factors expressed by normal and malignant plasma cells inhibiting proliferation and angiogenesis [J]. Oncogene, 2009, 28(44): 3866-3879.

[18] Kawamura C, Kizaki M, Yamato K, et al. Bone morphogenic protein-2 induces apoptosis in human myeloma cells with modulation of STAT3 [J]. Blood, 2000, 96(6): 2005-2011.

[19] Yanagisawa M, Nakashima K, Takizawa T, et al. Signaling cross-talk underlying synergistic induction of astrocyte differentiation by BMPs and IL-6 family of cytokines [J]. FEBS Lett, 2001, 489(2/3): 139-143.

- [20] Theurl I, Schroll A, Nairz M, et al. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia *in vivo* [J]. *Haematologica*, 2011, 96(12): 1761-1769.
- [21] Steinbicker AU, Sachidanandan C, Vonner AJ, et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation [J]. *Blood*, 2011, 117(18): 4915-4923.
- [22] Vaupel P, Briest S, Höckel M. Hypoxia in breast cancer: Pathogenesis, characterization and biological/therapeutic implications [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2002, 152(13/14): 334-342.
- [23] Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(10): 708-714.
- [24] Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2009, 180(11): E62-E71.
- [25] Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(2): 301-315.
- [26] Dicato M, Plawny L. Erythropoietin in cancer patients: Pros and cons [J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(4): 307-311.
- [27] Hedley BD, Allan AL, Xenocostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents in tumor progression [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20): 6373-6380.
- [28] Gabrielove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to threetimes-weekly dosing [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(11): 2875-2882.
- [29] Katodritou E, Verrou E, Hadjiaggelidou C, et al. Erythropoiesis-stimulating agents are associated with reduced survival in patients with multiple myeloma [J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(9): 697-701.
- [30] Richardson P, Schlag R, Khuageva N, et al. Characterization of haematological parameters with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents [J]. *Br J Haematol*, 2011, 153(2): 212-221.
- [31] Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, et al. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma [J]. *Cancer*, 2008, 112(7): 1522-1528.
- [32] Baz R, Walker E, Choueiri TK, et al. Recombinant human erythropoietin is associated with increased overall survival in patients with multiple myeloma [J]. *Acta Haematol*, 2007, 117(3): 162-167.
- [33] Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American society of hematology/American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer [J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4045-4059.
- [34] Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 μg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(9): 655-663.
- [35] Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1): 97-105.
- [36] Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL. 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.
- [37] Xiao JJ, Krzyzanski W, Wang YM. Pharmacokinetics of anti-hepcidin monoclonal antibody Ab 12B9m and hepcidin in cynomolgus monkeys [J]. *AAPS J*, 2010, 12(4): 646-657.
- [38] Sun CC, Vaja V, Babitt JL, et al. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(4): 392-400.
- [39] Macdougall IC. New anemia therapies: Translating novel strategies from bench to bedside [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(3): 444-451.
- [40] 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.
- [41] Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(7): 917-923.
- [42] 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) improves anemia of inflammation in multicentric castelman disease [J]. *Blood*, 2010, 116(18): 3627-3634.
- [43] van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody for Castleman's disease [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23): 3701-3708.
- [44] Kumar VA, Kujubu DA, Sim JJ, et al. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients [J]. *J Nephrol*, 2011, 24(1): 98-105.

[收稿日期] 2012 - 10 - 12

[修回日期] 2013 - 03 - 20

[本文编辑] 周玲琳