专题 · 老年肾脏疾病

专家简介:任伟,主任医师,硕士生导师,中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)肾脏科主任;中国医院协会血液净化管理专业委员会委员,安徽省医院协会血液净化管理专业委员会主任委员,安徽省医学会肾脏病学分会副主任委员,安徽省医师协会肾脏病分会副主任委员;主持课题多项,获安徽省科技进步奖 1 项。
Email:renweisn@163.com

慢性肾脏病肾性贫血的治疗进展

宋亦琪,任伟
[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)肾内科,合肥 230001]

[**摘要**]　肾性贫血是慢性肾脏病患者的常见并发症。早期诊断及治疗,对于降低心血管事件发生率及全因死亡率有着重要的意义。肾性贫血的发生机制复杂,促红细胞生成素的不足、铁缺乏、缺氧诱导因子氧传感通路均参与其中。补充外源性促红细胞生成素及铁剂是肾性贫血治疗的核心,罗沙司他为肾性贫血提供了新的治疗手段。

[**关键词**]　肾疾病,慢性;贫血;药物疗法;综述
DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.004

Progress in the treatment of the anemia of chronic kidney disease

Song Yiqi, Ren Wei (Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)
Corresponding author: Ren Wei, Email: renweisn@163.com

[**Abstract**]　Renal anemia is a common complication in patients with chronic kidney disease. Early diagnosis and treatment play an important role in reducing cardiovascular events and mortality. The mechanism of renal anemia is complicated, lacking of erythropoietin, irondeficiency, and hypoxia-inducible factor oxygen sensing pathways are all involved. Exogenous supplementation of erythropoietin and iron is the core of the treatment of renal anemia. Roxastat, which has been marketed, provides a new treatment method for renal anemia.

[**Keywords**]　Kidney diseases, chronic; Anemia; Drug therapy; Review

慢性肾脏病(CKD)已经成为影响全球公共健康的主要疾病之一[1]。肾性贫血是 CKD 患者的常见并发症,随着 CKD 病情进展,其发病率也随之升高[2],在维持性血液透析患者中可高达 61.2%[3]。研究证实,贫血不仅是 CKD 患者发生心血管事件(CVD)的独立危险因素[4],而且增加 CKD 患者全因死亡率[5],严重影响患者生活质量。

值得注意的是,目前我国对于慢性肾脏病患者肾性贫血的关注度及治疗达标率尚不理想。据 2011 年上海市透析登记报告,仅有 40.2% 的患者血红蛋白(Hb)可达 100 ~ 120 g/L[6]。2016 年一项在上海开展的多中心横断面调查研究提示[2],约

作者简介:宋亦琪,主治医师,Email:songyiqi1994@163.com
通信作者:任伟,主任医师,Email:renweisn@163.com

22.7% 的非透析患者在 Hb 低于 70 g/L 时才进行纠正贫血的治疗。肾性贫血的治疗对于提高 CKD 患者的生活质量、改善长期预后有着重要的意义,是 CKD 患者管理中不可或缺的一部分。

1 肾性贫血的定义及诊断

贫血是指外周血红蛋白、红细胞数和(或)红细胞比容低于正常下限的临床状态。肾性贫血则被定义为各种肾脏病致肾功能下降时,肾脏促红细胞生成素(EPO)生成减少及血浆中一些毒性物质干扰红细胞生成并缩短其寿命而导致的贫血[7]。根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)所发布的指南,对于居住于海平面水平地区的成年人,男性 Hb < 130 g/L,女性 Hb < 120 g/L,即可诊断为贫血[8]。该诊断标准与世界卫生组织(WHO)所提出的贫血诊断标准相接近。

2 肾性贫血的治疗靶目标及监测频率

尽管 2004 年开展的 DOPPS 研究表明,Hb 每升高 10 g/L,CKD 患者的死亡率和住院风险就会降低 10% 及 12%[9];但是近年多项临床研究发现,充分纠正 CKD 患者的贫血似乎并不能带来绝对获益。一项在糖尿病肾病非透析患者中开展的随机对照研究表明,应用红细胞生成刺激剂(ESAs)将 Hb 升至 130 g/L 以上的患者,较 Hb 维持在 90 g/L 及更低水平的患者,其脑卒中风险显著增加(HR = 1.92, 95% CI:1.38 ~ 2.68, P < 0.001),而在 CVD 发生率、肾功能进展、死亡等方面差异无统计学意义[10]。CHOIR 研究亦显示维持较高 Hb 水平与 CVD 及卒中密切相关[11]。对于肾性贫血的治疗靶目标,KDIGO指南建议:对于所有成人患者,不建议应用 ESAs 将血红蛋白升高至 > 130 g/L[8],然而对于 Hb 靶目标的下限,则未给出具体的数值建议,仅提及对于成人透析患者当 Hb 处于 90 ~ 100 g/L 时启动 ESAs 治疗。需要注意的是,将 Hb 维持在 115 ~ 130 g/L 的获益及风险目前尚无大型临床研究的证实,在实际的临床工作中,治疗靶目标需根据患者的症状、并发症、透析治疗方式、年龄等进行调整,多在 110 ~ 120 g/L 之间[12]。

在肾性贫血患者的治疗管理中,避免 Hb 波动是极为重要的一环。多项研究表明,Hb 波动是影响患者预后的危险因素[13]。2007 年一项纳入 34 963 名血液透析患者的回顾性研究发现,当其 Hb 的标准差每增高 10 g/L,其死亡风险也随之增加 33%,即 Hb 的波动幅度越大,发生不良预后的可能性也越大[14]。另一项 2010 年在欧洲透析人群开展的回顾性研究虽然并未证实 Hb 的波动幅度与全因死亡率相关,但发现对于 Hb 持续低于 110 g/L 的患者,其死亡风险增加 2.34 倍[15]。因此,定期监测血红蛋白水平,并据此及时调整治疗方案是有效治疗的前提。其检测频率依据是否透析、透析方式、有无贫血和 ESAs 的使用情况而定[7]。KDIGO 指南[8]对于 Hb 随访频率做了细化,包括:①对于无贫血患者,CKD 1 ~ 3 期至少每年检测 1 次,CKD 4 ~ 5 期的未透析患者至少每 6 个月监测 1 次;②对于已透析患者,无贫血则至少每 3 个月随访 1 次,有贫血则应每月至少 1 次;③对于正在接受 ESAs 治疗的 CKD 患者,初始治疗阶段应保持每月 1 次,维持治疗期间非透析患者每 3 个月至少监测 1 次,透析患者则应每月监测 1 次。2018 年我国肾性贫血诊断与治疗专家共识[7]所提出的监测频率与之一致。

3 肾性贫血的治疗

3.1 铁剂治疗 铁吸收及利用障碍是肾性贫血的重要发病机制之一[16]。以铁调素为代表的激素在铁代谢中起重要的作用[17]。铁调素主要由肝脏产生,通过结合肠上皮细胞及单核巨噬细胞表面的转铁蛋白减少铁向血浆转运。在 CKD 患者中,EPO 的减少、炎性因子的聚集、肾脏排泄能力下降、铁负荷均可促进铁调素的过度表达[18],最终抑制肠道对铁的吸收、网状内皮系统铁阻滞,导致 Hb 合成减少。

随着 ESAs 开始在临床广泛应用,多项循证证据表明补充铁剂对于降低 ESAs 剂量、提高 ESAs 反应性及增加 Hb 的稳定性有着重要的作用[19],指南推荐,在开始铁剂治疗前,应先评估患者体内的铁状态。KDIGO 指南[8]建议采用转铁蛋白饱和度(TSAT)及血清铁蛋白分别评估体内的功能铁状态及储存铁状态,当患者 TSAT ≤ 30% 且铁蛋白 ≤ 500 μg/L 时给予补充铁剂治疗,同时需避免在全身性感染时静脉使用;当铁蛋白 > 500 μg/L 时,则应避免铁剂使用,以避免铁负荷过度,发生铁中毒,因铁负荷过度可能导致感染、组织氧化应激等风险显著增加[20];对于已开始铁剂治疗的患者,应每 1 至 3 个月复测血清铁蛋白。2015 年英国国立健康与临床优化研究所(NICE)的指南[20]则对评估铁状态的方法进行了更新,推荐采用低色素红细胞百分比(% HRC)及网织红细胞血红蛋白含量(CHr)来评估铁状态,% HRC > 6% 或 CHr < 29 pg 可诊断为铁缺乏,TSAT < 20%,且血清铁蛋白 < 100 μg/L 考虑为绝对

铁缺乏。

目前常用的补铁方式包括口服及静脉补铁。由于口服铁剂对消化道刺激症状明显,且终末期肾脏病患者肠道吸收铁的能力下降,指南推荐对透析患者静脉使用铁剂补铁。KDIGO 仅推荐对于 CKD 非透析患者,可尝试使用 1 ~3 个月的口服铁剂观察疗效[8]。一项 Meta 分析表明,静脉铁剂虽较口服铁剂可显著升高血液中的铁浓度,但其发生感染的风险较之增加 63%[21]。需要注意的是,由于血清铁蛋白在炎症、肿瘤及肝脏疾病中均会升高,若患者合并上述疾病时,血清铁蛋白并不能反映此时的储存铁状态,使用铁剂治疗前应慎重评估。

3.2　ESAs 的应用　在肾性贫血的发病机制中,EPO 绝对或相对不足是其最重要的一环[22]。EPO 主要在肾脏间质细胞产生[23],体液中的氧含量是影响 EPO 分泌的主要调节因素。在低氧状态下,缺氧诱导因子(HIF)通过上调 EPO 基因的转录翻译,从而刺激 EPO 产生[24]。多项研究表明,当肾功能恶化时,EPO 减少不仅与肾间质纤维化有关,而且存在 HIF 介导的氧传感通路受损[25]。

自 20 世纪 80 年代开始应用临床以来,重组人促红细胞生成素(rHuEPO)极大程度提高了肾性贫血的疗效,大大降低了输血的风险,改善了患者的生活质量[26]。

3.2.1　EPO 低反应性　尽管 rHuEPO 的应用很大程度上改善了 CKD 患者的贫血状况,但是在实际临床应用中发现,5% ~15% 的患者表现为低反应性,参照肾性贫血诊断与治疗中国专家共识[7],应用推荐剂量治疗 1 月后,若 Hb 水平较其基线值无增加,则归类为初始 ESAs 治疗反应低下;稳定剂量的 ESA 治疗后,为维持 Hb 水平需增加 ESAs 剂量且超过稳定剂量 50%,则为获得性 ESAs 反应低下。

研究认为,铁缺乏、甲状旁腺功能亢进、透析充分性[27]、微炎症状态、慢性失血、恶性肿瘤、脾功能亢进、维生素 D 缺乏、应用 RAAS 抑制剂和免疫抑制剂、红细胞生成素抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血等均可导致 EPO 低反应性。由于 EPO 使用量超过 10 000 IU/周的患者,其高血压、中风、血管栓塞及全因死亡风险均升高[28],排查 ESA 低反应性的原因尤为重要。

3.2.2　EPO 应用局限性　rHuEPO 的心血管安全性已受到质疑[29]。20% ~30% 透析患者在使用 ESAs治疗后其高血压症状加重[30]。一项纳入 91 项关于 ESAs 在癌症患者应用研究的 Meta 分析指出[31],ESAs 降低肿瘤患者总生存率,增加血栓和死亡风险。2016 年 KDIGO 会议提出,在应用 ESAs 前,应权衡其潜在的增加血栓及心脑血管事件、增加肿瘤复发或进展及死亡的风险。rHuEPO 的储存运输必须为冷藏,对于尚未启动透析的 CKD 患者,需皮下注射,这些问题都可能导致患者依从性变差[26]。

3.3　输血治疗　各项指南均不建议在常规治疗中应用输血治疗,尤其是对于适合后期器官移植的患者,因输血可能会增加移植物排异的风险。KDIGO 指南建议,仅出现 ESAs 治疗的风险超过其获益,或患者处于急性失血、术前准备等需要紧急提高 Hb 的情况,才可考虑输血治疗。

3.4　治疗肾性贫血的新型药物　ESAs 及铁剂联合应用,是肾性贫血治疗的核心手段。由于肾性贫血发生机制复杂,单纯补充外源性 EPO 及铁剂,仍有部分患者无法达到理想的治疗效果。而且,在 ESAs 及铁剂的应用中,仍存在较多风险与争议。血清铁蛋白水平并不能准确反映机体存储铁状态,铁剂治疗有导致铁调素水平升高的风险,感染、氧化应激及铁过载也是无法回避的问题;ESAs 治疗可能存在抵抗性,增大剂量则可能带来 CVD 事件的发生、高血压、增加肿瘤复发及转移,最终影响预后。

3.4.1　缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)　HIF 是一种细胞转录因子,由 HIF-α 及 HIF-β 组成,当氧分压正常时,HIF-α 迅速被降解;当氧分压下降时,HIF-α 脯氨酰羟基化减少,得以转运至细胞核内与 HIF-β 结合,发挥其促 EPO 基因转录的作用[26]。HIF 不仅参与调节 EPO 的生成,还可以调节铁代谢的各个途径。HIF 可调控十二指肠对铁的吸收,且可直接调控转铁蛋白及受体基因[32],促进游离铁释放入血液。CKD 患者由于 GFR 下降,肾脏需氧量下降,且机体会优先保证肾脏灌注,导致肾脏相对氧充足;最终导致氧传感通路受损,无法激活 HIF 通路,内源性 EPO 的产生减少,间接升高的铁调素水平导致用于红细胞生成的循环铁含量减少,最终导致肾性贫血的发生[33]。

缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)可以有效抑制 HIF-α 的降解,从而促进内源性 EPO 的产生[34]。目前,已有 6 种 HIF-PHI 投入临床试验,包括 FG-4592(Roxadustat)、AKB-6548、GSK1278863、BAY 85-3934(Molidustat)、JTZ-951、DS-1093a[26]。

罗沙司他(Roxadustat)作为首个口服型 HIF-PHI 制剂,已应用于临床。罗沙司他应用于尚未透析的慢性肾脏病患者及已行肾脏替代治疗的终末期肾衰患者的 RCT 研究[35-36]显示,罗沙司他与阿法依泊汀治疗效果相当,且可显著降低铁调素,增加总铁结合力。目前的数据表明,罗沙司他不受微炎症状态干扰,使用过程中无须补铁,暂未发现 CVD 事件升高的证据。在 2020 年 7 月国家卫健委医政医管局发布的《血液净化标准操作规程(2020 年版)(征求意见稿)》中,首次将罗沙司他列入肾性贫血治疗方案。目前 HIF-PHI 尚未大规模应用,且 HIF 参与血糖、血脂、血管生成等多方面的调节[26],其安全性仍需要进一步临床验证。

3.4.2 铁调素通路抑制剂 铁调素特异性阻滞剂如 PRS-080[37],是一种人工合成的类载脂蛋白药物,可与铁调素特异性结合,使其失去生物学活性,现已完成Ⅰ期临床试验;除此之外,铁调素生成抑制剂如 LY3113593[38],临床试验证实在 CKD 患者中,可通过抑制铁调素的产生,最终导致血清铁和转铁蛋白饱和度增加,改善贫血。这些研究可能在将来为肾性贫血的治疗提供新的方法,同时加深对于铁调素与肾性贫血机制的认识。

4 小结

肾性贫血是慢性肾脏病患者的常见并发症。因其对预后的不良影响,肾脏科医生需密切关注随访患者的 Hb 水平,并制定个性化用药方案。EPO 不足、铁缺乏、HIF 调节系统均与之密切相关。与传统的 ESAs 及铁剂相比,HIF-PHI 通过其独特的作用机制,促进内源性 EPO 的生成,平稳纠正贫血,并显著降低铁调素,避免 CVD 等高风险事件发生,有望成为肾性贫血的一线用药,而铁调素阻滞剂等药物疗效,还需要进一步临床试验的验证。

参考文献

[1] COCKWELL P, FISHER L A. The global burden of chronic kidney disease [J]. Lancet, 2020, 395 (10225): 662-664.

[2] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study [J]. Medicine, 2016, 95 (24): e3872. DOI: 10.1097/MD.0000000000003872.

[3] ZHOU Q G, JIANG J P, WU S J, et al. Current pattern of Chinese dialysis units: a cohort study in a representative sample of units [J]. Chin Med J, 2012, 125 (19): 3434-3439.

[4] THORP M L, JOHNSON E S, YANG X, et al. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease [J]. Nephrology, 2009, 14(2): 240-246.

[5] SMITH R E. The clinical and economic burden of anemia [J]. Am J Manag Care, 2010, 16(Suppl): S59-S66.

[6] 张伟明,钱家麒. 上海市透析登记及其结果分析[J]. 中国血液净化,2012,11(5):233-236.

[7] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版)[J]. 中华肾脏病杂志,2018,34(11):860-866.

[8] DRÜEKE T B, PARFREY P S. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line(s) [J]. Kidney Int, 2012, 82(9): 952-960.

[9] PISONI R L, BRAGG-GRESHAM J L, YOUNG E W, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(1): 94-111.

[10] PFEFFER M A, BURDMANN E A, CHEN C Y, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (21): 2019-2032.

[11] GOLDSMITH D, COVIC A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) = Essential Safety Arguments (ESA) [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25 (6): 1734-1737.

[12] MIMURA I, TANAKA T, NANGAKU M. How the target hemoglobin of renal anemia should be [J]. Nephron, 2015, 131(3): 202-209.

[13] PISONI R L, BRAGG-GRESHAM J L, FULLER D S, et al. Facility-level interpatient hemoglobin variability in hemodialysis centers participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Associations with mortality, patient characteristics, and facility practices [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(2): 266-275.

[14] YANG W, ISRANI R K, BRUNELLI S M, et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(12): 3164-3170.

[15] ECKARDT K U, KIM J, KRONENBERG F, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21 (10): 1765-1775.

[16] PANWAR B, GUTIÉRREZ O M. Disorders of iron metabolism and anemia in chronic kidney disease [J]. Semin Nephrol, 2016, 36(4): 252-261.

[17] DEV S, BABITT J L. Overview of iron metabolism in

health and disease[J]. Hemodial Int, 2017 (Suppl 1): S6-S20.

[18] KURAGANO T, SHIMONAKA Y, KIDA A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation[J]. Am J Nephrol, 2010, 31(6): 534-540.

[19] MACDOUGALL I C, BIRCHER A J, ECKARDT K U, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2016, 89(1): 28-39.

[20] PADHI S, GLEN J, PORDES B A, et al. Management of anaemia in chronic kidney disease: summary of updated NICE guidance[J]. BMJ Open, 2015, 350: h2258.

[21] LITTON E, XIAO J, HO K M. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. BMJ Open, 2013, 347: f4822.

[22] CHALHOUB S, LANGSTON C, EATROFF A. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new[J]. J Feline Med Surg, 2011, 13(9): 629-640.

[23] ERSLEV A J, BESARAB A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure [J]. Kidney Int, 1997, 51(3): 622-630.

[24] DEWI F R, FATCHIYAH F. Methylation impact analysis of erythropoietin (EPO) gene to hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) activity[J]. Bioinformation, 2013, 9(15): 782-787.

[25] WEST J B. Physiological effects of chronic hypoxia[J]. N Engl J Med, 2017, 376(20): 1965-1971.

[26] BONOMINI M, DEL-VECCHIO L, SIROLLI V, et al. New treatment approaches for the anemia of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(1): 133-142.

[27] IFUDU O, FELDMAN J, FRIEDMAN E A. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease[J]. N Engl J Med, 1996, 334(7): 420-425.

[28] KOULOURIDIS I, ALFAYEZ M, TRIKALINOS T A, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(1): 44-56.

[29] CORWIN H L, GETTINGER A, FABIAN T C, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2007, 357(10): 965-976.

[30] GILLESPIE I A, MACDOUGALL I C, RICHARDS S, et al. Factors precipitating erythropoiesis-stimulating agent responsiveness in a European haemodialysis cohort: case-crossover study[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2015, 24(4): 414-426.

[31] TONIA T, METTLER A, ROBERT N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12: D3407.

[32] NICOLAS G, CHAUVET C, VIATTE L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation[J]. J Clin Invest, 2002, 110(7): 1037-1044.

[33] DEL-VECCHIO L, LOCATELLI F. Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(1): 125-133.

[34] BERNHARDT W M, WIESENER M S, SCIGALLA P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(12): 2151-2156.

[35] CHEN N, HAO C, LIU B C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1011-1022.

[36] MOHANDAS R, SEGAL M S. Roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(1): e3. DOI: 10.1056/NEJMc1913712.

[37] RENDERS L, BUDDE K, ROSENBERGER C, et al. First-in-human Phase I studies of PRS-080#22, a hepcidin antagonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e212023. DOI: 10.1371/journal.pone.0212023.

[38] SHEETZ M, BARRINGTON P, CALLIES S, et al. Targeting the hepcidin-ferroportin pathway in anaemia of chronic kidney disease[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(5): 935-948.

(收稿日期:2020-08-12)