

肾性贫血的发病机制及治疗现状

Pathogenesis and treatment status of renal anemia

李欣然 林晓龙 王玉浔^{通讯作者}

Li Xinran, Lin Xiaolong, the corresponding author of Wang Yuxun

(华北理工大学附属医院肾内科 河北唐山 063000)

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000)

摘要: 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是目前我国乃至全球均高发的慢性病之一, 其常见的并发症: 肾性贫血, 对 CKD 患者的生活质量和远期预后均有着重要影响, 因此提高 CKD 患者生存率, 改善其长期预后的重点之一就是肾性贫血有效治疗。目前肾性贫血的常见的治疗药物有红细胞生成刺激剂和铁剂, 近些年随着人们对肾性贫血发病机制的研究逐渐深入, 不断涌现出很多新的治疗方式及药物。

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) is one of the chronic diseases with high incidence in China and even in the world at present. Its common complication, renal anemia, has an important impact on the quality of life and long-term prognosis of CKD patients. Therefore, effective treatment of renal anemia is one of the keys to improve the survival rate and long-term prognosis of CKD patients. At present, the common therapeutic drugs for renal anemia are Erythropoiesis stimulators and iron agents. In recent years, with the gradual deepening of research on the pathogenesis of renal anemia, many new therapeutic methods and drugs have emerged.

关键词: 慢性肾脏病; 肾性贫血; 发病机制; 治疗

Key words: Chronic kidney disease, renal anemia, pathogenesis, treatment

慢性肾脏病 (CKD) 最常见的并发症之一的肾性贫血, 即因各种肾脏疾病导致的红细胞生成减少和 (或) 因尿毒症毒素导致的红细胞破坏增多而出现的贫血, 是导致其心血管事件及死亡风险增高的常见因素^[1]。红细胞生成刺激剂及铁剂是目前肾性贫血主要的治疗方法。我国肾性贫血的治疗现状并不乐观, 存在患病率高、知晓率低、临床诊断及药物治疗不规范、医疗费用昂贵等诸多问题。一项发表在《柳叶刀》杂志上的调查数据显示, 中国是全球慢性肾脏病负担最重、发病人数最多的国家, 在我国慢性肾脏病患者中, 贫血发生率约为 50% , 而终末尿毒症期患者中, 贫血发生率高达 90%^[2]。因此, 贫血的有效纠正是 CKD 患者治疗中的重要环节。下面将分别对肾性贫血的机制及治疗进行介绍。

1 肾性贫血的发病机制

1.1 促红细胞生成素合成不足

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)缺乏是肾性贫血的发病因素中最主要的一个。EPO 是一种在红细胞的合成与分化中发挥关键作用的刺激因子, 通过与红细胞上的特异性受体结合, 调节其存活、增殖及分化成熟。肾脏是成人促红细胞生成素合成的主要部位, 有 90% 以上的 EPO 来自肾脏周围间质, CKD 患者的肾结构损伤导致其肾小管周围间质的 EPO 生成细胞变为成纤维细胞, 而丧失合成 EPO 能力^[3], 导致 EPO 合成不足。当机体中 EPO 的合成不断减少, 难以维持正常的红细胞合成与凋亡平衡时便会导致贫血。

1.1.2 铁缺乏

铁缺乏也是引起肾性贫血的重要原因。铁是造血原料之一, 铁缺乏会导致红细胞合成受到阻碍, 从而引起肾性贫血。肾性贫血患者缺铁的状态包括绝对缺铁和相对缺铁, 绝对缺铁指慢性胃肠道失血及透析过程中丢失引起的铁丢失, 慢性肾脏病患者的营养摄入障碍、凝血机制异常、慢性胃肠道失血及透析过程中丢失均会导致铁摄入不足; 相对缺铁指与 CKD 患者体内的慢性炎症相关的铁代谢异常。最新研究表明, 这两种缺铁的形式, 不仅会使机体造血原料匮乏, 而且可以增加在红细胞生成中起抑制作用的成纤维细胞生长因子浓度, 最终导致 CKD 患者贫血^[4]。

1.2 肾性贫血的治疗

1.2.1 红细胞生成刺激剂

目前认为, 促红细胞生成素缺乏是肾性贫血最主要的发病机制之一, 因此纠正肾性贫血的重要措施即为外源性补充红细胞生成刺激剂(erythropoiesis—stimulating agents, ESAs)。我国目前应用最广的是第一代 ESAs 类药物: 重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO), 与人体内产生的红细胞生成素在分子结构及生物学活性上基本相同, 为皮下注射或静脉注射的短效制剂, 每周使用 1~3 次。第二代 ESAs 类药物: 达依泊汀 α , 与第一代药物相比, 在分子水平多了 2 条糖化链条样结构, 使得其结构稳定性大大增加, 作用时间更长, 大约每 1~2 周用一次药, 降低了给药频率, 因而在临床应用中更为便捷。一项随机对照的研究发现, 与第一代 ESAs 类药物相比, 达依泊汀 α 在降低给药频率的同时, 并不会影响患者的不良反应发生率, 在安全性方面无明显差异^[5]。第三代 ESAs 类药物: 甲氧聚二醇重组人红细胞生成素, 是新研成的一种具有超长半衰期的药物, 在促进红细胞生成过程中能持续性发挥作用, 能够显著降低给药次数, 平均半个月或一个月用一次药。研究发现, 临床上应用第三代药物的患者因用药频率的大幅降低, 依从性更好, 血红蛋白的变异度更低, 相对而言, 使用效果要优于前两代药物^[6]。

临床上 ESAs 类药物的普及, 极大改善了 CKD 患者的贫血治疗现状。但近年发现, ESAs 更适合于将血红蛋白浓度维持在相对低的水平 (110~120 g/L), 如想要加大剂量, 进一步提高血红蛋白浓度 (> 130 g/L), 则会增加心血管事件及死亡的风险^[7]。另外一项随机对照的研究中则发现, 将治疗后血红蛋白的水平维持在 100~110 g/L 与 110~130 g/L 两种不同的水平, 不良反应的发生率及其对患者生活质量的影响之间并没有明显的差异, 但维持血红蛋白在 100~110 g/L 水平时, ESAs 类药物的用量更少, 医疗成本也更低^[8]。因而目前肾性贫血指南推荐, 在临床上应用 ESAs 类药物时, 应尽可能降低其使用剂量, 并且在治疗中不应盲目追求高血红蛋白水平, 建议维持血红蛋白浓度在 110 g/L 左右。此外, 在临床应用过程中发现, 随着 ESAs 类药物使用年限的延长, 一部分肾性贫血的患者对该药物的敏感性会逐渐降低, 因此需要额外增加 ESAs 的剂量来维持患者血红蛋白浓度的稳定。

1.2.2 铁剂

铁是重要的造血原料之一，铁缺乏也是 CKD 患者贫血的常见原因。补充铁剂是临床上肾性贫血治疗的主要手段，有口服和静脉两种方式可供选择，实际应用时需要根据个体情况权衡利弊选择合适的补铁方案。常用的口服铁剂有富马酸亚铁、琥珀酸亚铁、硫酸亚铁等。口服铁剂使用方便、成本低，但胃肠道不良反应明显，易引起恶心、呕吐、便秘等不适，适合在饭后服用，以减少对肠道的刺激。此外，口服铁剂起效慢，作用延迟，更适合于临床上轻症的贫血患者及贫血症状缓解后需要维持治疗的患者使用。常用的静脉铁剂有蔗糖铁、右旋糖酐铁及异麦芽糖酐铁等。静脉铁剂通常是在患者无法口服铁剂或者口服铁剂无法吸收时应用。静脉应用铁剂的副作用主要为过敏反应，严重的过敏可引起休克和心脏骤停，因此静脉补铁前建议做过敏试验，且避免口服铁剂同时应用；此外还应注意静脉补铁时也可能出现肝损害、低血压、感染等问题。此外，静脉铁剂的大剂量应用可能会导致机体铁储备量过多，从而升高血清中铁调素水平，铁调素含量增加会阻碍体内铁的正常转运，进而抑制红细胞生成，导致治疗效能降低^[9]。

1.2.3 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂

低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是一种能在转录过程中发挥作用的因子，其效能受氧气浓度变化的影响，在机体处于低氧状态时，HIF 通路被激活，可以参与并调节体内一系列红细胞生成相关基因的表达，促进体内 EPO 合成；与此同时，还会促进铁的转运，增加铁的吸收与利用，多方面调控红细胞的生成，从而有效纠正贫血^[10]。但 HIF 在体内并不能一直处于较高水平，会被酶灭活，在 HIF 灭活中发挥重要作用的酶为脯氨酰羟化酶，当脯氨酰羟化酶的活性被抑制时，HIF 的灭活减少，从而实现对贫血的高效治疗。

罗沙司他是最先应用于临床治疗肾性贫血的低氧诱导因子稳定剂类药物，通过抑制脯氨酰羟化酶的活性，减少 HIF 的灭活，从而体内 EPO 合成，改善铁代谢，从多方面调控红细胞生成，缓解 CKD 患者的贫血症状。临床研究已经证明，罗沙司他对铁代谢指标有明显改善作用，罗沙司他可以通过促进转铁蛋白及其受体的表达，提高机体对铁的转运、吸收与利用，使 CKD 患者的转铁蛋白、总铁结合力水平等铁代谢指标都有明显改善^[11]。在不良反应方面，QIE 等^[12]通过 Meta 分析发现，使用罗沙司他治疗的患者似乎更容易发生上呼吸道感染、代谢性酸中毒及高血钾。但目前罗沙司他应用于临床的时间较短，其作用效果、潜在的不良反应及远期预后尚不明确，还需要更多临床研究去探索。

1.3 小结

肾性贫血严重影响着 CKD 患者的生活质量和远期预后，因此提高 CKD 患者生存率，改善其长期预后的重点之一就是肾性贫血的有效治疗。红细胞生成刺激剂和铁剂的联合应用是目前肾性贫血的主流治疗方法，但其不良反应众多。近些年随着人们对肾性贫血发病机制的研究逐渐深入，不断涌现出很多新的治疗方式及药物，但新药应用于临床的时间较短，其作用效果、潜在的不良反应及远期预后尚不明确，还需要更多临床研究去探索。

参考文献：

[1] 汤曦,石运莹,王俭勤,陆晨,周竹,查艳,付荣国,王利华,王彩丽,周晓玲,杜晓刚,王婷立,段隼飞,付平.中国成人慢性肾脏病及其并发症早期筛查临床路径专家建议(2023版)[J].中国实用内科杂志,2023,43(03):198-205.DOI:10.19538/j.nk2023030105.

[2] 中国输血协会临床输血学专业委员会《血液成分输注临床路径》制订协作组血液成分输注临床路径专家共识(2018年)[J].临床血液学杂志,2018,31(2):81-84.

[3] 李宏彬,梁军,马强.罗沙司他胶囊与重组人促红素治疗肾性贫血的效果及预后比较[J].中国医药导报,2020,017(008):178-81.

[4] Noonan ML,Ni P,Agoro R, et al. The HIF-PHI BAY85-3934 (Molidustat) Improves Anemia and Is Associated With Reduced Levels of Circulating F-GF23 in a CKD Mouse Model[J].J Bone Miner Res,2021,36(6):1117-1130.

[5] Sinha SD, Bandi VK, Bheemareddy BR, et al. Efficacy, tolerability and safety of darbepoetin alfa injection for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease (CKD) undergoing dialysis: a randomized, phase-III trial[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 90. DOI: 10.1186/s12882-019-1209-1.

[6] Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, et al. Once-monthly subcutaneous C. E. R. A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(4):637-646. DOI: 10.2215/CJN.03631006.

[7] BEGUM S,LATUNDE-DADA G O. Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease [J]. Nutrients,2019,11(10): 2424.

[8] 刘旭,尹道馨,代文迪,等.评价慢性肾脏病患者贫血治疗的血红蛋白靶目标值的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2014,(19):1572-1575. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2014.19.002.

[9] Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European renal best practice position statement[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(6): 1346-1359. DOI: 10.1093/ndt/gft033.

[10] Min Hyang Ki,Sung Su Ah,Oh Yun Kyu,Kim Yeong Hoon,Chung Woogy-ung,Park Sue K,Ahn Curie, Lee Sung Woo. Heparin, iron indices and bone mineral metabolism in non-dialysis chronic kidney disease.[J]. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,2020,35(1).

[11] Haase V H. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2021,11(1):8-25.

[12] QIE S,JIAO N,DUAN K,et al. The efficacy and safety of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease: a meta-analysis and systematic review[J]. Int Urol Nephrol,2021,10:1007-1020.

第一作者：姓名：李欣然；性别：女；民族：满族；出生年月：1996年6月；籍贯：河北省承德市；学历：在读硕士研究生；专业：内科学（肾脏病学）；

通讯作者：姓名：王玉浔；性别：女；民族：汉族；出生年月：1978年4月；籍贯：河北省唐山市；学历：博士研究生；专业：肾脏病学