

肾性贫血治疗研究进展

陈嘉琪 金英顺^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

【摘要】肾性贫血作为慢性肾脏病常见并发症，增加了患心血管事件发生的潜在风险，极大程度上影响了患者的生存质量。导致肾性贫血的机制十分复杂，涵盖了红细胞生成素绝对或相对不足、铁缺乏及代谢障碍、甲状旁腺功能亢进等因素。通过外源性补充促红细胞生成素、纠正铁缺乏状态、必要时输血是肾性贫血的主要治疗手段，近年来临床中应用罗沙司他为肾性贫血患者带来了新的治疗选择，铁调素的深入研究也为今后肾性贫血治疗提供了新思路。

【关键词】慢性肾脏病；肾性贫血；药物治疗

Progress in the treatment of renal anemia

Chen Jiaqi and Jin Yingshun^(corresponding author)

(The Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Yanbian 133000)

[Abstract] Renal anemia, as a common complication of chronic kidney disease, increases the potential risk of cardiovascular events, and greatly affects the quality of life of patients. The mechanisms leading to renal anemia are very complex, including factors such as absolute or relative insufficiency of erythropoietin, iron deficiency and metabolic disorders, and hyperparathyroidism. The exogenous supplementation of renal anemia, correction of iron deficiency and blood transfusion when necessary are the main treatment methods of renal anemia. In recent years, the clinical application of roxostat has brought new treatment options for patients with renal anemia, and the in-depth study of fermodulin also provides a new idea for the treatment of renal anemia in the future.

[Key words] chronic kidney disease; renal anemia; drug therapy

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 病情进展中常伴发肾性贫血，肾性贫血是指各种肾脏疾病引起肾功能减退导致的贫血，多表现为正细胞正色素性贫血，这主要是由于红细胞生成素绝对或相对不足^[1]、甲状旁腺功能亢进^[2]、铁缺乏及铁代谢障碍^[3]、炎症状态、CKD 患者营养状况、尿毒症毒素缩短红细胞寿命^[4]等多种因素而发生的贫血。在 CKD 患者中，贫血通常在肾功能减退中早期 eGFR < 60ml/(min · 1.73m²) 中发生，在糖尿病患者中，其发病会更早^[5]，并随着 CKD 病情进一步发展，透析患者贫血患病率明显增高，尤其是维持性透析患者，其中超过 60% 的患者受贫血困扰^[6]。贫血可导致一系列并发症，其中显著者包括心输出量代偿性增加、左心室室壁适应性增厚，与此同时还削弱了机体免疫应答能力^[7]。如果贫血没有被及时改善，将会导致 CKD 患者生活质量进一步下降，心血管不良事件发生率以及死亡的风险加剧^[8]，因此及时诊断肾性贫血与有效治疗对患者意义重大。

补充铁剂、使用促红细胞生成素刺激素以及必要时输注红细胞一直是治疗肾性贫血的基础方法。缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂通过模拟机体对缺氧的反应刺激内源性促红细胞生成素合成^[9]，是治疗肾性贫血的一种新的口服替代方法。近些年，有更多针对肾性贫血机制的相关研究，在此基础上出现了更多可以治疗肾性贫血的新方法。

1. ESAs

促红细胞生成素是一种调节激素，在肾髓质细胞中合成，促红细胞生成素的产生受身体的氧气供应和需求的调节以响

应组织缺氧，其与骨髓中红系祖细胞中的特异性受体结合使循环红细胞增加和血红蛋白 (Hb) 值增加^[10]。在 CKD 患者中，促红细胞生成素的相对缺乏成为肾性贫血的主要原因。

1.1 ESAs 应用

20 世纪末重组人促红细胞生成素 (rHuEPO) 的发现并进入临床弥补了使用铁剂结合输血治疗肾性贫血方案的单一性，极大降低了输血反应及铁剂使用后铁超载等风险^[11]，明显提升了治疗效果，延缓了患者因贫血加重 CKD 的进展，从而提高了患者的生存质量。指南建议 Hb 低于 100g/L 的肾性贫血患者考虑使用 ESAs^[12]，但应注意使用 ESAs 前应尽可能改善患者铁缺乏状况等相关不良因素后评估患者 Hb 水平、既往对铁治疗的反应、使用 rHuEPO 发生相关风险概率后再进行个体化选择剂型及初始剂量。根据指南建议初始治疗期间 Hb 增长速度应控制在每月 10-20g/L，Hb 升高至 130g/L 应暂时暂停 ESAs 治疗并检测 Hb 水平评估是否继续使用^[12]。

1.2 ESAs 局限性

大部分 ESAs 即使是长效剂型也需频繁使用，而且静脉或者皮下给药方式、药物需低温保存环境，使患者需就诊于医院，增加了患者的不便从而降低了依从性，一定程度上也影响了治疗贫血的疗效。研究表明，ESAs 的使用也增加了心血管不良事件发生包括心血管疾病基础上血压的升高及心脏病的加重，新发肿瘤和肿瘤复发风险增加^[13]、血栓形成脑卒中的发生^[14]、感染风险上升、癫痫发作等。使用 ESAs 为期 1 个月治疗后，观察 Hb 水平未见显著上升或者维持治疗使用稳定剂量 ESAs 过程中，为维持既定目标或现有 Hb 水平需要进行 2 次上调 ESAs 使用剂量并且增加剂量已超过

当前稳定计量 50% 的情境称为 ESAs 低反应性。血管通路改变、铁缺乏、炎症状态、甲状旁腺功能亢进、近期透析不充分、恶性消耗性疾病、营养水平降低会增加低反应性的可能性^[15]。一些临床数据表明,改善铁缺乏可以有效改善 ESAs 低反应性^[15]。在长期 ESAs 治疗的患者中,有罕见病例会发生 EPO 抵抗^[16],体内产生抗 EPO 抗体与自身 EPO 交叉反应后抑制红细胞产生,临床中可表现为 Hb 的快速下降,应立即停用所有 ESAs 制剂并进行免疫治疗,但最有效的方法是肾移植^[17]。

2. 补充铁剂

CKD 患者多有缺铁,铁是合成 Hb 的原料,缺铁也是导致肾性贫血其中之一原因并且也会对 ESAs 存在低反应性。贫血在 CKD 患者中十分常见,且透析依赖性患者比非依赖透析患者贫血程度更严重^[18]。临床上纠正贫血多使用 ESA 联合铁剂治疗,使用 ESA 会导致铁需求量增加,因此,纠正缺铁是确保其他联合治疗方法有效的基础。多项指南均建议补充铁剂需要前评估患者铁水平,在 CKD 患者中,转铁蛋白饱和度 (transferrin saturation, TSAT) 和铁蛋白水平是评估患者铁利用效能及铁储存水平的关键指标,当 TSAT 低于 20% 且铁蛋白低于 100 ng/ml (非透析或腹膜透析患者) 或 200 ng/ml (血液透析患者) 为绝对缺,TSAT 低于 20% 且铁蛋白水平正常则为功能性缺铁,当 TSAT 不超过 30% 且铁蛋白不超过 500 μg/L 时可进行补充铁剂治疗,同时应避免在全身性感染时静脉使用;当铁蛋白大于 500 μg/L 时,为避免铁负荷过度及其潜在并发症,进而发生铁中毒、感染风险增加、组织氧化应激反应等应避免铁剂对于肾性贫血患者的使用^[19]。

补充铁剂常用口服与静脉注射两种途径,口服补铁经济便利,但对于 CKD 患者常出现铁调素升高,口服铁剂情况下经常会有吸收不良。对于血液透析患者,静脉补铁相较于口服补铁有效性更高,但也应评估患者缺铁水平、补充铁剂后是否有效以及是否曾存在过敏等其他不良反应后选取更适合患者的补充铁剂的方式。

3. 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI)

3.1 HIF-PHI 机制

缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 是一种细胞因子,可以对体内的低氧浓度做出反应并触发特定基因的转录。HIF 是由对氧浓度敏感的 α 亚基 (HIF-1α、HIF-2α 和 HIF-3α) 和持续表达的 β 亚基聚合而产生的关键二聚体蛋白^[20]。HIF-PHI 是一类稳定缺氧诱导因子 (HIF) 转录蛋白的小分子抑制剂,在缺氧条件下,脯氨酰羟化减少,HIF-α 与 HIF-β 形成异源二聚体,并与缺氧反应元件结合,导致包括 EPO 在内的多个靶基因的转录诱导,引起红细胞生成等对低氧的适应性反应。HIF-PHI 还可以上调负责铁吸收和转运的分子来改善铁代谢^[21]。HIF-1 通过上调转铁蛋白受体-1 (Tfr 1) 和血浆铜蓝蛋白 (CP) 促进铁转运,而

HIF-2 调节参与肠铁摄入的十二指肠细胞色素 b (Dcytb) 和二价金属转运蛋白 1 (DMT 1) 两个基因。

3.2 HIF-PHI 优点及局限性

HIF-PHI 在治疗非透析依赖性 CKD 患者和透析依赖性 CKD 患者的提升 Hb 水平方面至少与常规 ESA 治疗一样有效,并且与 ESA 疗法相比,HIF-PHI 用较低的血浆 EPO 水平实现 Hb 目标^[22]。由于 ESA 治疗患者心血管发病率和死亡率的增加与超生理 EPO 剂量和血浆 EPO 水平相关^[23],HIF-PHI 治疗有可能改善 CKD 患者的心血管结局。HIF-PHI 疗法的另一个主要优点是通过间接参与铁摄取、铁释放和转运的基因的转录调节来协调铁代谢抑制肝铁调素产生及其对铁动员的作用,但机制尚未明确^[24]。CKD 患者长期存在炎症状态,炎症也促进了患者进展为终末期肾脏病可能,口服 HIF-PHI 相较于使用 ESA 能更好的将 EPO 的增加维持在生理水平^[25],对炎症性疾病患者改善贫血有更好的效果。此外,长期使用 ESA 可能出现 ESA 低反应性,HIF-PHI 还可用于改善此类 ESA 低反应患者贫血情况,给此类患者提供了新的治疗方法。并且 HIF-PHI 可以口服的特点也提高了患者的医从性,进而提高了肾性贫血的疗效。已有研究表明 HIF-PHI 通过活化增加脂蛋白摄取,促进 HMG-CoA 还原酶的降解^[25],从而降低胆固醇合成调节脂质代谢。

3.3 罗沙司他

由于 HIF-1 和 HIF-2 控制多种生物过程,因此全身性 PHD 抑制有可能产生治疗目标以外的靶向效应,产生从葡萄糖、脂肪和线粒体代谢的变化到细胞分化、炎症、血管张力和细胞生长^[25]的改变。基于目前使用 HIF-PHI 后报道,HIF-PHI 不良事件发生较少,但也存在血栓形成、心血管事件发生、促进肿瘤生长、肺动脉高压加重、血管生成增加等风险,HIF-PHI 仍需进行更多长期全面的临床试验来进一步评估其安全性为临床用药提供参考。

罗沙司他是首个获得国家药品监督管理局 (NMPA) 正式上市许可的同类化合物,用于治疗中国血液透析 (HD) 或腹膜透析 (PD) 患者的贫血。罗沙司他是一种口服给药的高度蛋白结合的小分子,其靶向所有三种 HIF-PHD 的程度相似,通常每周给药三次。在健康受试者和肝功能受损患者它的半衰期约为 12 至 15 小时^[26],主要通过细胞色素 P 450 (CYP) 2C 8 的 I 相氧化和 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶 1-9 (UGT 1A 9) 的 II 相结合代谢^[27]。目前,罗沙司他已应用于临床,仍需要进一步的长期研究来提供足够的证据证明 HIF-PHI 抑制剂的成功和安全性。

4. 输血

在 1989 年发现重组人促红细胞生成素之前,定期输注红细胞是解决肾病患者 Hb 值 5—6 g/dl 的有效方法。输血具有改善这些患者的生活质量和嗜睡的有益效果,但它们也带来其他副作用,比如由于沉积物导致的铁过载和器官功能障碍,传播感染性疾病的可能性,以及未来需要肾移植的透析患者对 HLA 抗原的致敏也增加了对移植后排异反应的可能性,故各项指南均建议在急性失血等危急情况下使用。

5. 铁调素

铁调素是一种在肝脏中合成的由 25 种氨基酸组成的肽激素,在铁稳态调节中起着重要作用,以维持红细胞的恒定供应并防止高铁水平对组织有害^[28]。它是根据铁的供应,红细胞生成的需要,以及炎症的状态进行调节。在细胞水平上的作用与主要铁输出蛋白膜铁转运蛋白结合有关^[29]。因此,在缺铁的情况下或在出血发作后,铁调素水平降低,细胞吸收的铁通过膜铁转运蛋白释放到血浆中,促进红细胞生成。相反,在炎症或感染的条件下,铁调素水平增加,铁螯合发生在表达膜铁转运蛋白的细胞中,限制铁的可用性,进而限制红细胞生成。CKD 患者常处于慢性炎症状态,炎症因子白介素 6 等会刺激铁调素产生^[29],同时由于肾小球滤过率降低,减少了铁调素的排泄,使得体内铁调素水平升高,导致铁代谢紊乱,加重了贫血的治疗难度。

铁调素水平的表达通过多种信号通路调节,目前,直接铁调素抑制剂、BMP/Amad 通路靶向治疗、JAK/STAT3 通路靶向治疗、HIF-脯氨酰羟化酶抑制^[30]可以抑制铁调素水平,调控铁稳态,提供了治疗难治性肾性贫血新方案。但铁相关制剂的有效性安全性有待考证,仍需进行大量实验予以证明。

6. 其他治疗方法

6.1 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT 2)

与 HIF-PHI 类似,除了抗糖尿病和有益的心血管和肾脏作用外 SGLT 2 抑制剂也被认为刺激内源性 EPO 产生。SGLT 2 抑制剂给药后血清 EPO 浓度一过性升高(30%-40%)、网织红细胞计数或红细胞压积水平升高相关,以及铁蛋白和铁调素降低^[31],表明红细胞生成刺激。这些促红细胞生成作用被假设为有助于 SGLT 2 介导的对心力衰竭结局和肾脏疾病进展的保护作用。

参考文献:

- [1]VERDALLES U, ABAD S, VEGA A, 等. Factors Related to the Absence of Anemia in Hemodialysis Patients[J/OL]. Blood Purification, 2011, 32 (1): 69-74.
- [2]MEYTES D, BOGIN E, MA A, 等. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis.[J/OL]. Journal of Clinical Investigation, 1981, 67 (5): 1263-1269.
- [3]OGAWA C, TSUCHIYA K, MAEDA K, 等. Renal Anemia and Iron Metabolism[M/OL]//NITTA K. Contributions to Nephrology: 卷 195. S. Karger AG, 2018: 62-73[2024-06-29]. <https://karger.com/books/book/133/chapter/5070773>.
- [4]ASAI H, HIRATA J, WATANABE-AKANUMA M. Indoxyl glucuronide, a protein-bound uremic toxin, inhibits hypoxia-inducible factor-dependent erythropoietin expression through activation of aryl hydrocarbon receptor[J/OL]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 504 (2): 538-544.
- [5]HERAS-BENITO M. Renal anemia: current treatments and emerging molecules[J/OL]. Revista Clinica Espanola, 2023, 223 (7): 433-439.
- [6]ZHOU Q G, JIANG J P, WU S J, 等. Current pattern of Chinese dialysis units: a cohort study in a representative sample of units[J]. Chinese Medical Journal, 2012, 125 (19): 3434-3439.
- [7]CASES A, EGOACHEAGA M I, TRANCHE S, 等. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología a[J/OL]. Atención Primaria, 2018, 50 (1): 60-64.
- [8]SMITH R E. The clinical and economic burden of anemia[J]. The American Journal of Managed Care, 2010, 16 Suppl Issues: S59-66.
- [9]SAKASHITA M, TANAKA T, NANGAKU M. Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors to Treat Anemia in

6.2 成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)

在 CKD 患者矿物质代谢调控网中, FGF23 扮演这至关重要的角色,不仅参与维生素 D 代谢还维持着磷酸盐稳态。值得注意的是, CKD 患者蛋白下降和偶发性贫血的发生存在显著关联性^[32], FGF23 可直接和间接地导致肾性贫血。通过抑制 FGF23 活性有望为改善肾性贫血状况开辟新治疗途径,成为临床干预肾性贫血的有效靶点。

6.3 调整肠道菌群

在相关领域讨论中,有研究者提出肠道微生物群有通过调节甲状旁腺功能亢进、微炎症状态^[33]进而影响 EPO 的反应性改善造血功能,从而潜在改变肾性贫血发生轨迹。这一研究的提出为我们理解肠道微生物与慢性疾病之间关系提供了新线索。

7. 小结

总之,贫血是 CKD 的常见特征,通常与不良结局相关。CKD 贫血的成功治疗会可能改善 CKD 患者生活质量,降低其发病率和死亡率的风险。铁剂用于治疗这些患者中出现的铁缺乏症,通常通过口服或静脉注射。在接受透析的 CKD 患者中,最支持 IV 铁剂。在不依赖透析的患者中,静脉和口服补充剂都是合适的。目前 CKD 患者贫血的治疗方法存在争议,疗效各异。从历史上看,ESA 是最广泛使用的行动过程,但最近的临床试验表明,ESA 的使用增加了风险因素。研究已经开始进一步检查 CKD 贫血的病理生理学,以开发更好的治疗方法。目前最新的研究是检查 HIF-PH 抑制剂作为 CKD 贫血的潜在治疗方法的效果。它们被认为可以最大限度地减少通常与 ESA 使用相关的发病率和死亡率风险。然而,有必要进一步研究 CKD 相关贫血的所有潜在治疗的长期影响,以进一步制定循证治疗计划。

- Chronic Kidney Disease[M/OL]//NAKANISHI T, KURAGANO T. Contributions to Nephrology: 卷 198.S.KargerAG, 2019: 112–123[2024–06–29]. <https://karger.com/books/book/125/chapter/5063994>.
- [10]YUGAVATHY N, ABDULLAH B M, LIM S K, 等. Precision Medicine in Erythropoietin Deficiency and Treatment Resistance: A Novel Approach to Management of Anaemia in Chronic Kidney Disease[J/OL]. Current Issues in Molecular Biology, 2023, 45 (8): 6550–6563.
- [11]KIDANEWOLD A, WOLDU B, ENAWGAW B. Role of Erythropoiesis Stimulating Agents in the Treatment of Anemia: a Literature Review[J/OL]. Clinical Laboratory, 2021, 67 (04/2021) [2024–06–29]. <http://www.clin-lab-publications.com/article/3735>.
- [12]中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组.中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (20): 1463–1502.
- [13]SAGLIMBENE V M, PALMER S C, RUOSPO M, 等. Continuous erythropoiesis receptor activator(CERA)for the anaemia of chronic kidney disease[J/OL]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 8 (8): CD009904.
- [14]CORWIN H L, GETTINGER A, FABIAN T C, 等. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients[J/OL]. The New England Journal of Medicine, 2007, 357 (10): 965–976.
- [15]KAHN T, BOSCH J, LEVITT M F, 等. Effect of sodium nitrate loading on electrolyte transport by the renal tubule[J/OL]. The American Journal of Physiology, 1975, 229 (3): 746–753.
- [16]MACDOUGALL I C, ROGER S D, DE FRANCISCO A, 等. Antibody–mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis–stimulating agents: new insights[J/OL]. Kidney International, 2012, 81 (8): 727–732.
- [17]COURNOYER D, TOFFELMIRE E B, WELLS G A, 等. Anti–Erythropoietin Antibody–Mediated Pure Red Cell Aplasia after Treatment with Recombinant Erythropoietin Products: Recommendations for Minimization of Risk[J/OL]. Journal of the American Society of Nephrology, 2004, 15 (10): 2728–2734.
- [18]WISH J B. Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation[J/OL]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2006, 1 (Supplement_1): S4–S8.
- [19]BAZELEY J W, WISH J B. Recent and Emerging Therapies for Iron Deficiency in Anemia of CKD: A Review[J/OL]. American Journal of Kidney Diseases, 2022, 79 (6): 868–876.
- [20]BONOMINI M, DEL VECCHIO L, SIROLI V, 等. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD[J/OL]. American Journal of Kidney Diseases, 2016, 67 (1): 133–142.
- [21]YAN L, COLANDREA V J, HALE J J. Prolyl hydroxylase domain–containing protein inhibitors as stabilizers of hypoxia–inducible factor: small molecule–based therapeutics for anemia[J/OL]. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2010, 20 (9): 1219–1245.
- [22]PROVENZANO R, BESARAB A, WRIGHT S, 等. Roxadustat (FG–4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6– to 19–Week, Open–Label, Active–Comparator, Dose–Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study[J/OL]. American Journal of Kidney Diseases, 2016, 67 (6): 912–924.
- [23]VAZIRI N D, ZHOU X J. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease[J/OL]. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association, 2009, 24 (4): 1082–1088.
- [24]HAASE V H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia–inducible factors[J/OL]. Blood Reviews, 2013, 27 (1): 41–53.
- [25]TAYLOR C T, SCHOLZ C C. The effect of HIF on metabolism and immunity[J/OL]. Nature Reviews Nephrology, 2022, 18 (9): 573–587.
- [26]SANGHANI N S, HAASE V H. Hypoxia–Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience[J/OL]. Advances in Chronic Kidney Disease, 2019, 26 (4): 253–266.
- [27]GROENENDAAL–VAN DE MEENT D, DEN ADEL M, VAN DIJK J, 等. Effect of Multiple Doses of Omeprazole on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Roxadustat in Healthy Subjects[J/OL]. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2018, 43 (6): 685–692.
- [28]AGARWAL A K, YEE J. Heparin[J/OL]. Advances in Chronic Kidney Disease, 2019, 26 (4): 298–305.
- [29]SANGKHA E V, NEMETH E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Heparin[J/OL]. Advances in Nutrition, 2017, 8 (1): 126–136.
- [30]RISHI G, SUBRAMANIAM V N. Signaling pathways regulating hepcidin[M/OL]//Vitamins and Hormones: 卷 110. Elsevier, 2019: 47–70[2024–06–30]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0083672919300032>.
- [31]LI J, NEAL B, PERKOVIC V, 等. Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes[J/OL]. Kidney International, 2020, 98 (3): 769–777.
- [32]ZHONG H, LIN W, ZHOU T. Current and Emerging Drugs in the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease[J/OL]. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 2020, 23: 278–288.
- [33]ZHU Y, TANG Y, HE H, 等. Gut Microbiota Correlates With Clinical Responsiveness to Erythropoietin in Hemodialysis Patients With Anemia[J/OL]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 919352.