

# 重组人促红细胞生成素在肾性贫血中合理应用的专家共识

(2010 修订本版)

中华医学会肾脏病学分会 (2010 修订本版 2010 年 1 月 22 日三亚)

肾性贫血是慢性肾脏病的重要临床表现,是慢性肾脏病患者合并心血管并发症的独立危险因素,有效治疗肾性贫血是慢性肾脏病一体化治疗的重要组成部分。重组人促红细胞生成素(rHuEPO)是临床上治疗肾性贫血的主要药物,在我国临床应用已经 10 余年,不仅应用于血液净化维持透析治疗的患者,而且也应用于非透析的慢性肾脏病患者。近年来 rHuEPO 治疗肾性贫血的循证医学证据进一步完善,加之出现 rHuEPO 新剂型;为适应我国 rHuEPO 临床应用的变化,指导临床医生合理应用 rHuEPO,中华肾脏病学分会对 2007 年版的“重组人促红细胞生成素在肾性贫血中合理应用的专家共识”进行了修订。

## 一、rHuEPO 在慢性肾脏病患者治疗中的意义

众多国内外资料显示:合理应用 rHuEPO,不仅能有效纠正慢性肾脏病患者贫血,减少慢性肾脏病患者的左心室肥大等心血管合并症发生,改善患者脑功能和认知能力,提高生活质量和机体活动能力;而且能降低慢性肾脏病患者的住院率和死亡率。因此,rHuEPO 在慢性肾脏病治疗中,目前是不可缺少和替代的。

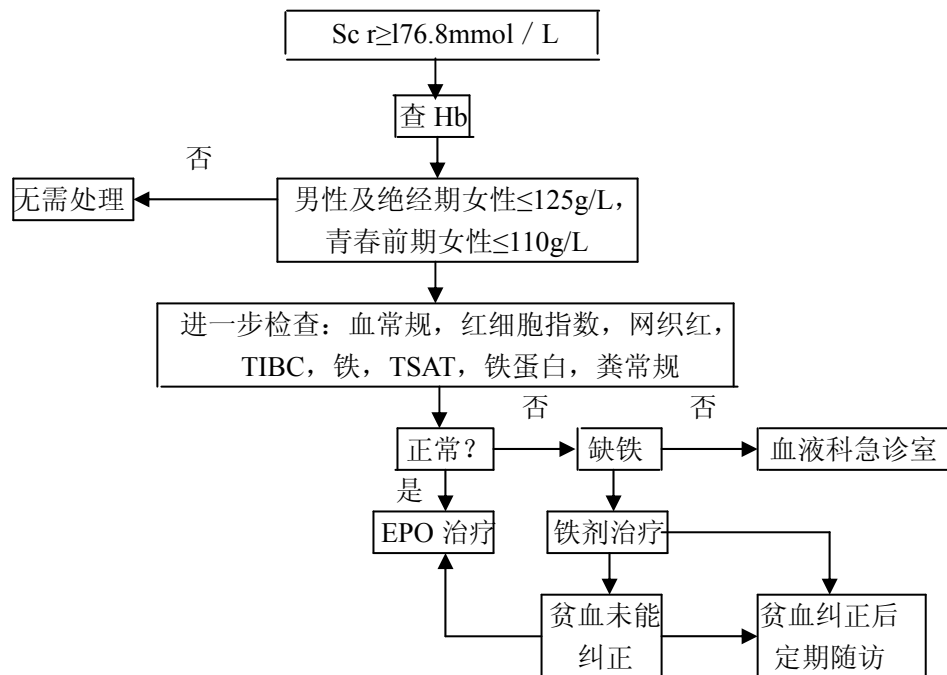
## 二、贫血定义和检查

1、贫血定义 WHO 的贫血诊断标准:成人女性血红蛋白(Hb) $<120\text{ g/L}$ ,成人男性 Hb $<130\text{ g/L}$ 。但应考虑患者年龄、种族、居住地的海拔高度和生理需求对 Hb 的影响。

2、贫血检查时机 所有慢性肾脏病患者,不论其分期和病因,都应该定期检查 Hb。女性 Hb $<110\text{ g/L}$ ,男性 Hb $<120\text{ g/L}$  时应实施贫血检查。贫血检查和评估应该在 EPO 治疗前实施。

3、贫血实验室检查内容 贫血检查应包括:血红蛋白/红细胞压积(Hb/Hct),红细胞指标(红细胞计数、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白量、平均红细胞血红蛋白浓度等),网织红细胞计数(有条件提倡检测网织红细胞血红蛋白量),铁参数(血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白),大便粪隐血试验。

4、对于慢性肾脏病患者,如未发现其它贫血原因,且血清肌酐 $>2\text{ mg/dl}$ ,则贫血最可能的原因是 EPO 缺乏。但如上述贫血检查提示存在 EPO 缺乏或缺铁之外的异常,则需要进一步的评估,以除外其它贫血原因(见附录: EPO 抵抗原因)。



附图 肾性贫血的检查流程

### 三、rHuEPO 治疗肾性贫血的靶目标值

1、靶目标值 rHuEPO 治疗肾性贫血的靶目标值为 110~120 g/L，建议 Hb 不超过 130 g/L。靶目标值应在开始治疗后 4 个月内达到，并依据患者年龄、种族、性别、生理需求以及是否合并其他疾病进行个体化调整：

- ◆伴有缺血性心脏病、充血性心力衰竭等心血管疾病的患者不推荐 Hb>120 g/L；
- ◆糖尿病的患者，特别是并发外周血管病变的患者，需在监测下谨慎增加 Hb 水平至 120；
- ◆合并慢性缺氧性肺疾病患者推荐维持较高的 Hb 水平。

2、对血液透析患者，应在透析前采取标本检测 Hb 浓度。

### 四、rHuEPO 的临床应用

1、使用时机 无论透析还是非透析的慢性肾脏病患者，若间隔 2 周或者以上连续两次 Hb 检测值均低于 110 g/L，并除外铁缺乏等其它贫血病因，应开始实施 rHuEPO 治疗。

2、使用途径 rHuEPO 治疗肾性贫血，静脉给药和皮下给药同样有效。但皮下注射的药效动力学表现优于静脉注射，并可以延长有效药物浓度在体内的维持时间，节省治疗费用。皮下注射较静脉注射疼痛感增加。

◆对非血液透析的患者，推荐首先选择皮下给药。

◆对血液透析的患者，可以选择静脉给药，也可选择皮下注射。静脉给药可减少疼痛，增加患者依从性；而皮下给药可减少给药次数和剂量，节省费用。

◆对腹膜透析患者，由于生物利用度的因素，不推荐腹腔给药。

#### 3、使用剂量

##### (1) 初始剂量

皮下给药：100~120IU/Kg/W。静脉给药：120~150IU/Kg/W。

◆初始剂量选择要考虑患者的贫血程度和导致贫血的原因，对于 Hb<70 g/L 的患者，应适当增加初始剂量。

◆对于非透析患者或残存肾功能较好的透析患者，可适当减少初始剂量。

◆对于血压偏高、伴有严重心血管事件、糖尿病的患者，应尽可能的从小剂量开始使用 rHuEPO。

##### (2) 剂量调整

◆rHuEPO 治疗期间应定期检测 Hb 水平 诱导治疗阶段应每 2~4 周检测一次 Hb 水平；维持治疗阶段应每 1~2 月检测一次 Hb 水平。

◆应根据患者 Hb 增长速率调整 rHuEPO 剂量 初始治疗 Hb 增长速度应控制在每月 10~20g/L 范围内稳定提高，4 个月达到 Hb 靶目标值。如每月 Hb 增长速度<10g/L，除外其它贫血原因（见附录：EPO 抵抗原因），应增加 rHuEPO 使用剂量 25%；如每月 Hb 增长速度>20g/L，应减少 rHuEPO 使用剂量 25%~50%，但不得停用。

◆维持治疗阶段，rHuEPO 的使用剂量约为诱导治疗期的 2/3。若维持治疗期 Hb 浓度每月改变 >10g/L，应酌情增加或减少 rHuEPO 剂量 25%。

#### 4、给药频率（非长效型 rHuEPO）

◆在贫血诱导治疗阶段，无论皮下给药还是静脉给药，均应根据患者贫血程度、合并高血压等并发症以及应用 rHuEPO 的规格选择每周 1~3 次给药。

◆进入维持治疗期后，无论皮下给药还是静脉给药，均应根据患者 Hb 水平的维持以及不良反应情况，选择每周 1~2 次给药或每 1~2 周给药 1 次。

◆将每周 rHuEPO 用药剂量分 1~3 次给药，有利于充分发挥药效；rHuEPO10000U 每周 1 次给药，也有相似的疗效，且可减少患者注射的次数，增加依从性。

#### 5、不良反应

◆所有慢性肾脏病患者都应严格实施血压监测，应用 rHuEPO 治疗的部分患者需要调整抗高血压治疗方案。rHuEPO 开始治疗到达靶目标值过程中，患者血压应维持在适当水平。

◆接受 rHuEPO 治疗血液透析小部分患者，可能发生血管通路阻塞。因此，rHuEPO 治疗期间，血液透析患者需要检测血管通路状况。发生机制可能与 rHuEPO 治疗改善血小板功能有关，但没有 Hb 浓度与血栓形成风险之间相关性的证据。

◆应用 rHuEPO 治疗时，部分患者偶有头痛、感冒样症状、癫痫、肝功能异常及高血钾等发生，偶有过敏、休克、高血压脑病、脑出血及心肌梗死、脑梗死、肺栓塞等。

## 五、肾移植后贫血（PTA）的处理

肾脏移植后贫血常见。与其他慢性肾脏病患者不同，肾脏移植后贫血的发生，不仅与移植肾脏的功能水平相关，而且许多移植特有的因素也参与了贫血的发生。对于肾脏移植后引起贫血的多种因素，建议常规筛查并仔细评估。

由于目前肾脏移植后贫血治疗的循证医学资料有限，rHuEPO 在治疗肾脏移植后贫血的临床效果、不良反应及特殊性方面，尚缺少成熟意见。因此，目前建议肾脏移植患者遵循一般肾性贫血的治疗原则。

### 1、肾脏移植后贫血患病特点

◆肾脏移植后最初 6 个月，常见不同程度的贫血。这一时期贫血的患病率和程度取决于移植前 Hb 水平、围手术期的失血量、抽血的频度、缺铁、长期尿毒症、内源性促红细胞生成素水平、促红细胞生成素的反应性、移植肾功能、排斥反应、感染和免疫抑制剂的使用等。

◆肾脏移植后 1 年时贫血发生率最低，此后随时间推移患病率增加。这种增加可能与移植肾功能下降有关。儿童中贫血患病率高于成人。

### 2、肾脏移植后贫血的原因

(1)、移植肾功能 移植肾功能水平是 PTA 的重要决定因素。患者 Hb 水平与移植肾功能间的相关性随移植后观察时间而不同。在肾移植后早期（6 个月内），即使移植肾的 GFR 大于 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>，仍有部分患者贫血，表明除了移植肾功能水平外可能有决定贫血的其它重要因素。

(2)、缺铁 缺铁可能是肾移植后贫血发生的重要因素，移植前透析患者中铁储备不足且移植成功后红细胞生成铁利用增加，因此移植后早期缺铁的发生率可能更高。

(3)、急性排斥反应 早期急性排异可引起 EPO 急剧减少和贫血。发生机制可能与参与 Hb 转录和合成、铁和叶酸结合以及转运的基因有关，也可能与排斥反应引起的炎症或微炎症，等造血抵抗因素有关。此外，严重体液性排斥中出现的血栓性微血管病也参与贫血发生。

#### (4)、药物

##### ①免疫抑制药物

◆具有骨髓抑制作用的免疫抑制剂（硫唑嘌呤、霉酚酸酯和来氟米特）是移植后贫血发生的重要因素，该类物质引起的贫血常伴有白细胞或/和血小板的减少。

◆免疫抑制剂 OKT3 引起的贫血与微血管病和溶血有关。

◆钙调神经磷酸酶抑制剂引起贫血少见，其最常见的机制为血栓性微血管病和溶血。

◆贫血是西罗莫司与环孢素 A、糖皮质激素合用时重要不良反应。发生机制可能与西罗莫司干预促红细胞生成素与受体结合后细胞间信号传导通路有关，并且西罗莫司也可引起血栓性微血管病。

②抗病毒和抗菌药物 包括更昔洛韦和甲氧苄氨嘧啶—磺胺甲基异噁唑（TMP-SMZ）等常用的抗病毒药物和抗生素都可引起贫血。

③血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素 II 受体阻滞剂（ARB）可通过抑制内源性促红细胞生成素产生、减少血管紧张素 II 介导的对红细胞前体的刺激以及 ACEI 诱导红细胞生成抑制蛋白等作用，导致贫血。

(5)、感染和恶性肿瘤 贫血是巨细胞病毒感染（CMV）的重要临床表现。也有肾移植后患者感染副病毒 B19 诱发 EPO 抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）的报道。

(6)、嗜血细胞综合征（HPS） 嗜血细胞综合征(HPS)是一种反应性的单核巨噬系统疾病，临床上以发热，肝脾、淋巴结肿大，全血细胞减少为主要表现；，在骨髓和脏器中有分化较成熟的组织细胞增生、浸润并伴有明显吞噬血细胞的现象为特征。HPS 是肾移植后贫血的少见原因，常由感染或肿瘤性疾病引起，预后差。

(7)、溶血尿毒综合征（HUS）：肾移植后 HUS 可复发，并导致移植肾功能丧失。HUS 发生可能与应用环孢素 A、他克莫司或 OKT3 有关，也可能与 CMV 和流感病毒 A 感染有关。

(8)、与 ABO 血型不相容肾移植相关的溶血性贫血：血型 A 受体接受血型 O 供体的移植物或血型 AB 受体接受血型 A 或 B 供体的移植物可以产生溶血，其发生机制为供体的抗 A 或抗 B 抗体

或过路淋巴细胞的自身抗体所诱发。

### 3、rHuEPO 对肾脏移植后贫血的治疗观点

#### (1)、肾脏移植前 rHuEPO 的应用

现有临床资料显示，肾脏移植前 EPO 的应用与移植后肾功能延迟恢复及移植肾血管血栓形成无明显相关，肾脏移植前 EPO 的应用不会阻碍移植后内源性 EPO 的产生或对内源性 EPO 的反应。

#### (2)、肾脏移植后早期 rHuEPO 的应用

rHuEPO 可有效纠正移植后早期的贫血，但所需剂量可能高于移植前用量。由于研究报道较少，目前尚不能确定早期纠正肾移植后贫血是否具有改善患者生活质量等临床益处，也不能确定是否会发生移植肾功能延迟恢复、移植肾动脉血栓形成和高血压等严重不良反应。EPO 能否减少缺血再灌注损伤所诱发的包括肾脏在内的各器官细胞的凋亡和坏死，尚需验证。但对于移植后 3 个月后仍存在的贫血应建议予以充分的评估和治疗。

#### (3)、肾脏移植后期 rHuEPO 的应用

rHuEPO 对纠正肾移植后期的贫血仍然有效，积极纠正肾移植后期的贫血可以延缓慢性移植肾病的进展。由于骨髓抑制药物的应用、慢性炎症和其它原因，肾脏移植后患者对 rHuEPO 的反应降低；但与非肾脏移植的慢性肾脏病患者比较，移植后期是否需要更多的 rHuEPO 用量，尚不明确。

#### (4)、移植肾失功患者 rHuEPO 的应用

移植肾失功患者因为存在慢性炎症和对 EPO 的相对抵抗，因此贫血的处理更困难，但应更积极。

## 附 录：

### 一、rHuEPO 的辅助治疗

#### 1、补充铁剂

接受 rHuEPO 治疗的患者，无论是非透析还是何种透析状态均应补充铁剂达到并维持铁状态的目标值。血液透析患者比非血液透析患者需要更大的铁补充量，静脉补铁是最佳的补铁途径。蔗糖铁（ferric saccharate）是最安全的静脉补铁制剂，其次是葡萄糖醛酸铁（ferric gluconate）、右旋糖酐铁（ferric dextran）。补充静脉铁剂需要做过敏试验，尤其是右旋糖酐铁。

#### (1) 铁状态评估

①铁状态检测的频率 rHuEPO 诱导治疗阶段以及维持治疗阶段贫血加重时应每月一次；稳定治疗期间或未用 rHuEPO 治疗的血液透析患者，至少每 3 月一次。

#### ②铁状态评估指标

◆铁储备评估 血清铁蛋白（SF）

◆用于红细胞生成的铁充足性评估：推荐采用血清转铁蛋白饱和度（TSAT）和有条件者采用网织红细胞 Hb 量（CHr）。而低色素红细胞百分数（PHRC）可因长时间的样本运送和储存增高，并不适于常规采用；平均红细胞体积（MCV）和平均红细胞血红蛋白浓度（MCH）仅在长时间缺铁的情况下才会低于正常。

◆铁状态评估应对铁储备、用于红细胞生成的铁充足性、血红蛋白和 EPO 治疗剂量综合考虑。

#### (2) 铁剂治疗的靶目标值

rHuEPO 治疗期间，应该补充足够的铁剂以维持铁状态的以下参数：

◆血液透析患者：血清铁蛋白 > 200ng/ml，且 TSAT > 20% 或 CHr > 29pg/红细胞。

◆非透析患者或腹膜透析患者：血清铁蛋白 > 100ng/ml，且 TSAT > 20%。

#### (3) 给药途径：

◆血液透析患者优先选择静脉使用铁剂。

◆非透析患者或腹膜透析患者，可以静脉或口服使用铁剂。

#### (4)、静脉补充铁剂的剂量：

◆若患者 TSAT < 20% 和/或血清铁蛋白 < 100ng/ml，需静脉补铁 100~125mg/周，连续 8~10 周。

◆若患者 TSAT ≥ 20%，血清铁蛋白水平 ≥ 100ng/ml，则每周一次静脉补铁 25~125mg。

◆若血清铁蛋白 > 500ng/ml，补充静脉铁剂前应评估 EPO 的反应性、Hb 和 TSAT 水平以及患者临床状况。此时不推荐常规使用静脉铁剂。

2、对于血液透析患者，应用左旋卡尼丁可能有益，但不推荐作为常规治疗，应按照临床实际情况处理。

3、不推荐常规补充维生素 C 和雄激素制剂。

4、应该尽可能避免输血（尤其是希望肾移植的患者，但供体特异性输血除外），单纯 Hb 水平不作为输血的标准。但在以下情况可以考虑输注红细胞治疗（推荐输注去白细胞的红细胞）：

- ◆出现心血管、神经系统症状的严重贫血；
- ◆合并 EPO 抵抗的贫血。

## 二、rHuEPO 治疗的低反应性（EPO 抵抗）

1、定义：皮下注射 rHuEPO 达到 300IU/Kg/W(20000IU/W)或静脉注射 rHuEPO 达到 500IU/Kg/W(30000IU/W)治疗 4 个月后，Hb 仍不能达到或维持靶目标值，称为 EPO 抵抗。

2、EPO 抵抗最常见的原因是铁缺乏，其它原因包括：

- |                             |         |
|-----------------------------|---------|
| ☆炎症性疾病                      | ☆慢性失血   |
| ☆甲状旁腺功能亢进                   | ☆纤维性骨炎  |
| ☆铝中毒                        | ☆血红蛋白病  |
| ☆维生素缺乏                      | ☆多发性骨髓瘤 |
| ☆恶性肿瘤                       | ☆营养不良   |
| ☆溶血                         | ☆透析不充分  |
| ☆ACEI/ARB 和免疫抑制剂等药物的使用      | ☆脾功能亢进  |
| ☆EPO 抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA） |         |

3、rHuEPO 抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）

(1)PRCA 的诊断：rHuEPO 治疗超过 4 周并出现了下述情况，则应该怀疑 PRCA，但确诊必须存在 rHuEPO 抗体检查阳性；并有骨髓像检查结果支持。

- ◆Hb 以 5~10g/L/W 的速度快速下降，或需要输红细胞维持 Hb 水平。
- ◆血小板和白细胞计数正常，且网织红细胞绝对计数小于 10000/ $\mu$ L。

(2)PRCA 的处理：因为抗体存在交叉作用且继续接触可能导致过敏反应，所以谨慎起见，在疑诊或确诊的患者中停用任何 rHuEPO 制剂。患者可能需要输血支持，免疫抑制治疗可能有效，肾脏移植是有效治疗方法。

(3)PRCA 的预防：EPO 需要低温保存。与皮下注射比较，静脉注射可能减少发生率。

### 参加共识讨论专家名单

谌贻璞	陈香美	余学清	陈楠	丁小强	顾勇	黄颂敏
刘志红	李英	刘健	梅长林	王力宁	章友康	郑法雷
陈建	白光辉	郝丽	陈孟华	丁国华	胡昭	解汝娟
李海英	李荣山	李文歌	李晓玫	林珊	刘加林	史伟
刘章锁	梦亚平	王莉	倪兆慧	涂卫平	邢昌赢	袁伟杰
张爱平	吴华	张金黎	张玲	赵久阳	钟良宝	

### 共识书面征求意见专家名单

谌贻璞	钱家麒	陈香美	余学清	陈江华	丁小强	侯凡凡
胡昭	李英	黄颂敏	刘伏友	梅长林	王力宁	章友康
郑法雷	白光辉	丁国华	龚智峰	陈建	林珊	李海英
李荣山	李文歌	刘章锁	梦亚平	苗里宁	倪兆慧	涂卫平
王汉民	史伟	王莉	王俭勤	邢昌赢	袁伟杰	张爱平
张金黎	赵久阳	吴华	张玲	钟良宝		

**参加 2010 年共识修订版讨论专家名单**

陈香美 余学清 章友康 丁小强 王力宁 侯凡凡 苗里宁  
史 伟 李文歌 胡 昭 王 莉 付 平 陈孟华 万新建  
尹爱萍 王 荣 王俭勤 白云凯 白光辉 关广聚 刘 健  
刘加林 刘必成 邢昌赢 张景红 李 英 李海英 杨晓萍  
邵凤民 周春华 林 珊 林红丽 赵久阳 郝 丽 钟良宝  
倪兆慧 唐 琳 夏 天 涂卫平 袁伟杰 龚 莉 解汝娟  
蔡广研 孙雪峰

**整理：** 陈香美 孙雪峰 蔡广研