

维持性血液透析患者贫血: KIDGO指南解读

徐丽霞 梁馨苓 史伟

中图分类号: R318.16 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2014.01.007

贫血是血液透析患者最常见的并发症,严重贫血明显增加了患者的死亡率,其发生与多种因素有关。我国透析患者血红蛋白达标情况不容乐观,据北京市血液透析质量控制和改进中心的报道,透析患者血红蛋白(hemoglobin, Hb)未达标者占50%左右,而新近关于中国透析人群的调查显示,60%患者Hb不达标^[1,2]。贫血的纠正与患者的预后直接相关。DOPPS研究提示Hb每升高10g/L,患者的死亡率及住院率分别降低10%和12%^[3]。随着诊疗手段的提高,对贫血的认识愈加充分,本文就维持性血液透析患者贫血的诊断与治疗进行综述。

1 贫血的原因

1.1 红细胞生成减少

1.1.1 红细胞生成素(erythropoietin, EPO)缺乏

EPO是肾脏分泌的一种糖蛋白类激素,能与红细胞表面的EPO受体结合,刺激红细胞增生、分化和成熟^[4-6]。EPO大约90%由肾小管旁间质细胞合成。尿毒症患者由于肾组织的纤维化,EPO合成明显减少,绝大多数患者存在EPO的缺乏。

1.1.2 铁及维生素缺乏 透析患者由于胃纳欠佳或特殊的烹饪方式,造成铁摄入减少,存在明显的铁缺乏^[7]。且多数患者体内有明显的微炎症状态,氧化应激反应增强,造成铁の利用障碍,加重了铁缺乏的状态。另外,大量的维生素在透析中丢失,补充不足,也会造成造血原料的缺乏。

1.1.3 继发性甲状旁腺功能亢进 由于透析患者合并钙磷代谢紊乱,出现继发性甲状旁腺功能亢进,过高的iPTH对红细胞的生成有抑制作用,可能原因有:首先iPTH能够抑制内源性EPO的产生,使原本就生成不足的EPO进一步下降;其次iPTH的升高造成骨代谢的紊乱,严重的肾性骨病,无论是骨质疏

松还是骨软化,均会造成骨髓造血微环境的改变,造血干细胞活化受抑,红细胞生成减少;另外,iPTH可以通过抑制Na⁺-K⁺-ATP酶活性,抑制红细胞糖酵解,干扰红细胞能量代谢,使红细胞寿命缩短^[8-11]。

1.1.4 合并骨髓浸润性疾病 透析患者合并肿瘤约占10%左右。肿瘤本身消耗及其对骨髓的浸润也会造成红细胞生成减少。特别是多发性骨髓瘤、前列腺癌等对骨的浸润,容易引起贫血。

1.2 红细胞破坏过多

1.2.1 透析不充分 慢性肾功能不全出现氮质血症或高毒素血症时体内蓄积的毒素损伤红细胞膜上的三磷酸腺苷酶钠-钾泵功能障碍导致红细胞脆性增加。且透析患者存在渗透压的变化及晚期的氧化应激产物,造成红细胞膜稳定性下降,容易被破坏。

1.2.2 原发病活动 系统性血管炎、狼疮性肾炎、干燥综合征、抗肾小球基底膜病等多种自身免疫病可造成终末期肾脏病。患者进入透析后,原发病活动仍可造成贫血加重。

1.2.3 失血①急性失血 透析患者抗凝过度造成消化道、呼吸道、皮下等组织器官出血;抗凝不足导致透析器及管路栓塞失血。②慢性失血 长期维持性透析患者反复的抽血检查、透析器及管路内的少量失血、女性患者月经过多等均会造成贫血加重。

2 贫血的治疗目标

最新发布的KIDGO指南仍然把贫血的标准制定为成年男性Hb<130g/L,女性Hb<120g/L^[12]。尽管纠正贫血能够给患者带来更好的心血管预后,更低的住院率和死亡率,更高的生活质量,更好的运动耐力,KIDGO指南仍然把贫血纠正的目标值定为110~120g/L之间。与2007年NKF-K/DOQI修订的关于CKD贫血的临床实践指南,推荐CKD患者的Hb(红细

作者单位:510080 广州,广东省人民医院肾内科暨血液净化中心

通信作者:史伟 510080 广州,广东省人民医院肾内科暨血液净化中心 Email:shiw_gh@126.com

胞压积Hct)靶目标水平应维持在110g/L(33%)到120g/L(36%)相同。主要是因为CHOIR研究和ACORD研究等对CKD非透析患者的随机对照研究结果的发表,更多的证据证实完全纠正CKD患者的贫血不能使患者的硬终点获益,甚至增加了患者不良事件的发生率^[13,14]。2009年完成的TREAT研究证实,对2型糖尿病合并肾性贫血的患者使用红细胞生成素纠正Hb达到130g/L,并不能减少患者的心血管事件发生率及死亡率,反而增加了卒中的风险^[15]。在透析患者贫血的干预研究中得到了相似的结论,即完全纠正患者的贫血,并不能带来心血管事件的获益,使心脏得到更好的保护。另1项荟萃分析研究发现,纠正患者的贫血状态,使Hb达到130g/L时,相较于Hb在101g/L左右的患者,不仅不能降低全因死亡率及严重心血管事件的发生率,反而增加了卒中、高血压、血管通路栓塞的发生率,相对风险度分别为1.51、1.67、1.33^[16]。但贫血的治疗应个体化,例如不同年龄、性别、原发病、心血管功能的患者Hb目标是多少,目前尚无定论,仍需要更多的研究证实。

3 贫血的治疗

3.1 补充红细胞生成素

重组的EPO是从中国仓鼠卵巢细胞合成表达的,与人的EPO具有相同的氨基酸序列,由于糖基化修饰的差别,有 α 和 β 2种。这些EPO半衰期较短(静脉注射6~8h,皮下注射19~24h),需要每周使用2~3次^[17,18]。除非在只需要少量EPO即可维持Hb稳定的透析患者,可减少使用频率。另外,皮下注射较静脉注射可减少30%用量。

由于重组人红细胞生成素(rHuEPO)的局限性,产生了EPO的生物类似物。这些药物也能够促进透析患者的红细胞分化成熟,但这类药物可能由于其免疫源性,造成EPO抗体阳性,继而带来EPO抵抗,或造成单纯红细胞再生障碍性贫血。

10多年前,利用重组DNA技术,对短效EPO末端的氨基酸序列进行修饰,使其尾端的精氨酸可以连接更多的寡糖基,唾液酸含量更为丰富,产生了长效EPO(α 达贝泊汀),半衰期延长(静脉注射25h,皮下注射48h),和EPO受体的亲和力也增加。对透析患者每2周或每月1次,可有效维持患者的Hb水平在10~13g/L^[19,20]。

在 β -EPO上增加水溶性的聚乙二醇,产生了更为长效的EPO受体活化剂,半衰期约130h,研究发

现,每月使用1次,可有效维持血液透析患者Hb浓度,不良反应发生率与其他的EPO相似^[21]。我国的1项多中心随机对照研究也发现在已接受EPO治疗的CKD透析贫血患者中,换用红细胞生成素受体激活剂每4周1次皮下注射可有效维持Hb水平,且其疗效不劣于EPO- β 治疗,且总体上耐受良好^[22]。

对初始的EPO剂量并无权威的推荐,但是,早期对EPO的反应,可能与患者的预后相关。大部分研究认为,EPO的使用剂量以能保持Hb升高约1~2g/月为宜。同时补充铁剂使患者对EPO的反应更好,且能减少EPO的剂量。有研究发现患者每周3次使用EP040U、80U、120U/kg,连续49周后,高血压发生率为28%、32%和56%,患者血压增高,大约收缩压升高5~8mmHg(1mmHg=0.133kpa),舒张压升高4~6mmHg^[23]。若患者对EPO反应不佳,需警惕是否合并其他因素如肿瘤、感染、慢性消化道失血等情况,排除上述因素后注意EPO抵抗。

3.2 补充铁剂

慢性肾衰竭患者或透析患者由于胃肠道铁吸收障碍、反复采血、透析过程中失血或凝血机制异常、胃肠道的隐性失血导致铁剂的缺乏。EPO治疗使红细胞迅速生成,超过正常红细胞产生的速度,循环池中的铁被迅速耗竭,而储存池中的铁不能及时释放,出现功能性缺铁。此时骨髓虽有足够的铁储备,但仍可发生缺铁性贫血。上述情况在CKD患者缺铁普遍存在,只有铁储备充足,EPO治疗才能达到最佳效果。当铁储备及利用充分时,可显著减少EPO的用量^[24,25]。

当血清铁蛋白 $<30\mu\text{g/L}$ 时,可以认为患者存在铁缺乏。多数患者铁蛋白大于100 $\mu\text{g/L}$,转铁蛋白饱和度超过20%时,骨髓中的铁储备维持在正常范围。此时,患者的Hb会逐渐升高。但当患者Hb不升高,并需要输血时,KIDGO指南中建议静脉使用铁剂维持转铁蛋白饱和度 $<30\%$,且铁蛋白 $<500\mu\text{g/L}$ 。多数研究认为,铁蛋白超过800 $\mu\text{g/L}$,转铁蛋白饱和度超过30%,继续补铁并不能使患者获益,反而可能有害。但由于铁蛋白是急性时相反应蛋白,因此需要区别铁蛋白升高是由于铁负荷过重还是非特异性急性反应所致。急性感染时应避免静脉使用铁剂。

长期使用铁剂的临床安全性研究较少,因此目前对于铁剂的使用适合剂量及时间并无统一结论。

但有研究发现在每月静脉使用铁剂不超过400mg的患者,其死亡率较超过400mg/月者下降,而静脉使用铁剂超过1000mg/月连续6个月,可能会增加患者的死亡风险^[26-28]。静脉补铁后至少每3个月要评估患者的铁代谢状况调整铁剂治疗方案。

3.3 控制继发性甲状旁腺功能亢进

有研究发现对尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进的患者行甲状旁腺切除并前臂移植术,术后患者的贫血改善非常明显^[29,30]。而使用西那卡塞控制了甲状旁腺素的水平,可以减少患者EPO的用量^[31,32]。

3.4 治疗原发病

多种自身免疫病(如系统性红斑狼疮,抗中性粒细胞抗体相关血管炎肾损害等)均可造成终末期肾脏病,患者必须维持性透析。同时,肾脏的失功并不意味着疾病的静止,当疾病活动时,通过免疫原因造成贫血加重,在临床非常常见。此时,必须评估患者临床疾病的活动情况,并采取适合的免疫抑制治疗,控制病情活动,才能纠正贫血。

此外维持性透析患者合并肿瘤并不少见,如肺癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、直肠癌等等,可能与透析患者年龄大及体内长期毒素蓄积有关。另外多发性骨髓瘤本身可以造成肾衰竭,且长期透析患者由于中分子毒素清除不充分,导致淀粉样变性病发生率升高,也与贫血难以纠正有关。针对患者难以纠正的贫血进行详细的体格检查,发现早期的疾病征象,治疗原发病后贫血症状随之改善。

3.5 改善透析充分性

充分透析是维持血液透析患者良好营养状态的必要条件。因此,定期评估患者的透析充分性,及时调整透析方案对贫血的改善非常重要。选择高通量的透析器,延长透析时间,选择适合的透析模式可有效改善患者透析充分性^[33,34]。

3.6 合理使用抗凝剂

由于个体对肝素敏感性的差异,肝素的使用需要个体化,并根据患者的出凝血状态进行调整,如月经期、近期皮肤瘀斑、牙龈出血等情况下,及时减少肝素用量或使用无肝素透析,避免造成严重的出血;而患者血脂升高,使用血液制品或脂肪乳等情况下,可能需要增加肝素量避免透析器凝血栓塞。低分子肝素的出血风险较肝素小,但剂量也需要个体化。

此外,控制患者炎症反应,补充左卡尼汀、补充叶酸及维生素B₁₂等,对患者的贫血改善也有益处,

可根据患者的具体情况进行相应治疗。

参考文献

- [1] Zhou QG, Jiang JP, Wu SJ. Current pattern of Chinese dialysis units: a cohort study in a representative sample of units [J]. Chin Med J, 2012, 125: 3434-3439
- [2] 左力, 王梅. 北京市血液透析的现状和存在问题[J]. 中国血液净化, 2007, 6: 465-467.
- [3] Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, 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: 94-111.
- [4] Jelkmann WE. Regulation of erythropoietin production [J]. J Physiol, 2011, 589: 1251-1258.
- [5] Matilde Lombardero, Kalman Kovacs, Bernd W Scheithauer. Erythropoietin: A Hormone with Multiple Functions [J]. Pathobiology, 2011, 78 :41.
- [6] Chih-Kang Chiang, Tetsuhiro Tanaka, Reiko Inagi, et al. Indoxyl sulfate, are presentative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner [J]. Lab Invest, 2011, 91: 1564-1571.
- [7] Kamyar Kalantar-Zadeh, George R. Aronoff. Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 479-487.
- [8] Diego Brancaccio, Mario Cozzolino, Maurizio Gallieni. Kurtz A: Hyperparathyroidism and Anemia in Uremic Subjects: A Combined Therapeutic Approach [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15: S21-S24.
- [9] Urena P, Eckardt KU, Sarfati E, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: Effect of parathyroidectomy [J]. Nephron, 1991, 59: 384-393.
- [10] Meytes D, Bofin E, Ma A, et al. Massry SG: The effect of parathyroid hormone on erythropoiesis [J]. J Clin Invest, 1981, 67: 1263-1269.
- [11] Tilman B, Drueke, Kai-Uwe Eckardt. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patient [J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17: s28-s31.
- [12] Kidgo work Group. Kidgo clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2012, 2(Suppl): 288-291.
- [13] Daniel W Coyne. The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. Kidney Intl, 2012, 82, 235-241.
- [14] Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49: 194-207.
- [15] Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med, 2009, 361: 2019-2032.
- [16] Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease [J]. Ann Intern Med, 2010, 153: 23-33
- [17] Francesco Locatelli, Luciadell Vecchio. Erythropoiesis-Stimulating Agents in Renal Medicine [J]. The Oncologist, 2011, 16(suppl 3): 19-24.
- [18] Storrington PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, et al. Epoetin

- alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol*, 1998,100:79-89.
- [19] Mann J, Kessler M, Villa G, et al. Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients: A combined analysis of eight multicenter trials[J]. *Clin Nephrol*,2007,67:140-148.
- [20] Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2007,22 (Suppl 4):iv2-iv9.
- [21] Christophe Mariat, Paul Landais, Sébastien Koné, et al. Anaemia management with C.E.R.A. in routine clinical practice: OCEANE (Cohorte Mircera patients non-dialysis), a national, multicenter, longitudinal, observational prospective study, in patients with chronic kidney disease not on dialysis[J]. *B M J Open*.2013,3:0018-88.
- [22] 陈楠,钱家麒,梅长林,等. 持续性促红细胞生成素受体激活剂治疗慢性肾脏病透析患者肾性贫血的疗效和安全性的开放、随机、对照、多中心研究[J]. *中华内科杂志*,2012,51: 502-507.
- [23] Reto Krapf and Henry N. Hulter: Arterial Hypertension Induced by Erythropoietin and Erythropoiesis-Stimulating Agents(ESA). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:470-480
- [24] SinghH,ReedJ,NobleS, et al. Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2006,1: 475-482.
- [25] Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif*, 2004,22:112-123.
- [26] Kalantar-ZadehK, RegidorDL, McAllister CJ, et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 3070-3080.
- [27] Peter Van Buren, Ruben L, Velez, et al. Iron overdose: a contributor to adverse outcomes in randomized trials of anemia correction in CKD[J]. *Int Urol Nephrol*,2012, 44: 499-507.
- [28] FeldmanHI, Joffe M, Robinson B et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephro*, 2004, 15: 1623-1632.
- [29] Smith LB, Fadrowski JJ, Howe CJ, et al. Secondary hyperparathyroidism and anemia in children treated by hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010,55:326-34.
- [30] Trunzo JA, Mchenry CR, Schulak JA, et al. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2008,144:915-8
- [31] Battistella M, Richardson RM, Bargman JM, et al. Improved parathyroid hormone control by cinacalcet is associated with reduction in darbepoetin requirement in patients with end-stage renal disease[J]. *Clin Nephrol*, 2011,76:99-103.
- [32] Mpio I, Boumendjel N, Karaaslan H, et al. Secondary hyperparathyroidism and anemia. Effects of a calcimimetic on the control of anemia in chronic hemodialysed patients[J]. *Pilot Study. Nephrol Ther*, 2011,7:229-36.
- [33] Andreas Schneider, Christiane Drechsler, Vera Krane, Detlef H Krieter, Hubert Scarnag, Markus P Schneider, Christoph Wanner, and for the MINOXIS Study Investigators. The Effect of High-Flux Hemodialysis on Hemoglobin Concentrations in Patients with CKD: Results of the MINOXIS Study. *Clin J Am Soc Nephrol*,2012, 7: 52-59
- [34] Karne V, Krieter DH, Olschewski M, et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007,49:267-275

(收稿日期:2013-08-12)

(本文编辑:赵青艺)

• 消息 •

《疑难病例讨论》栏目约稿通知

《中国血液净化》杂志拟在2014年开辟《透析患者疑难病例讨论》的栏目,要求如下:

1、每个病例讨论应有文题、作者及通信作者、作者单位。

2、文稿按照病历摘要、诊治经过、讨论、参考文献的格式撰写,字数3000字左右,并附有近5年参考文献10条以内。

请将全文完成后登陆《中国血液净化》编辑部网站:<http://www.cjbp.org> 作者投稿系统投稿,谢谢您在百忙之中赐稿及对本杂志的支持。

《中国血液净化》编辑部