



影响肾性贫血治疗效果的因素分析





CKD已成为全球性重大公共卫生问题，全球平均患病率13.4% 中国CKD患病率约为10.8%，与欧美接近



CKD：慢性肾脏病

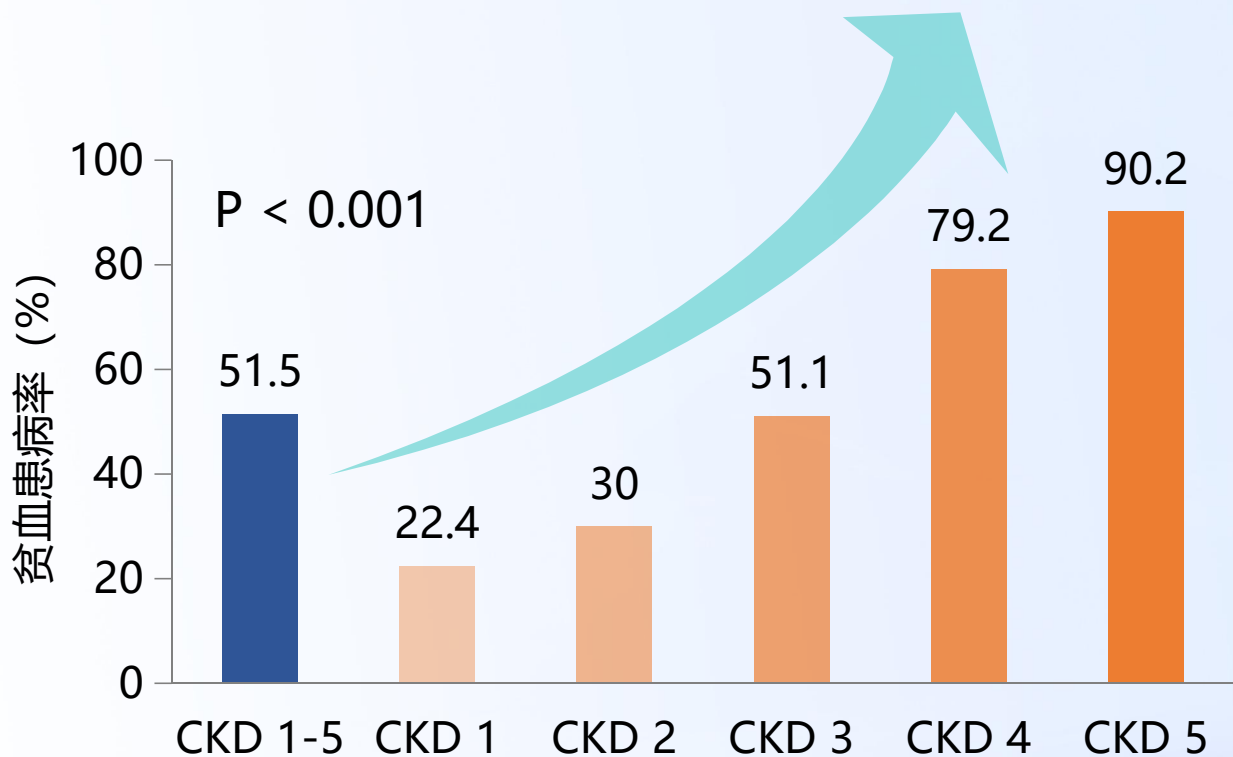


1. Zhang L, et al. Lancet 2012;379(9818):815-822; 2. US Renal Data System: USRDS 2017 Annual data report; 3. Arora P, et al. CMAJ 2013;185(9):E417-423; 4. Thomas B, et al. J Am Soc Nephrol 2017;28(7):2167-2179; 5. Hill NR, et al. PLoS One 2016;11(7):e0158765

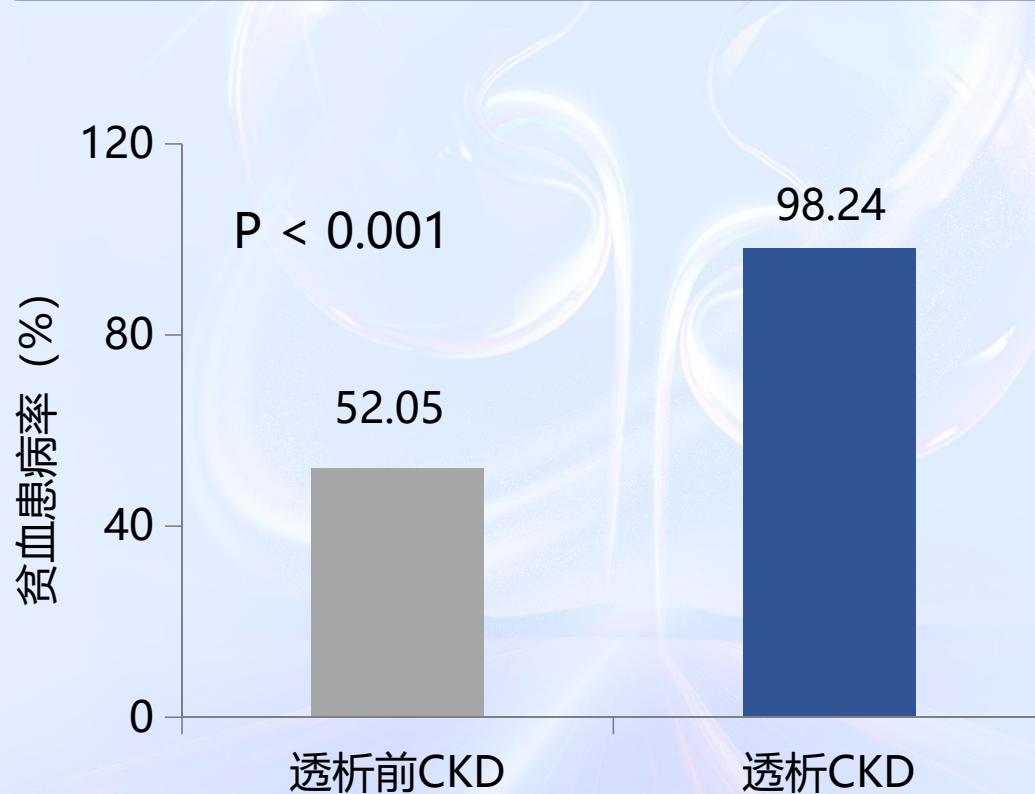


随着CKD进展，贫血患病率逐渐高

透析前CKD患者的贫血总体患病率 > 50%，
且随CKD分期而升高¹



透析CKD患者的贫血患病率明显高于透析前患者，
达98.2%²



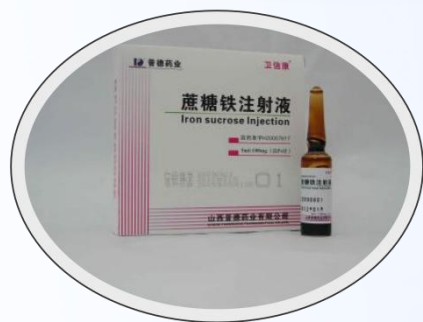
1. Li Y, et al. Medicine (Baltimore) 2016,95(24):e3872; 2. 林攀, 等. 复旦学报(医学版) 2009,36:562-565



ESA+铁剂取代输血成为肾性贫血治疗的主要手段



EPO



静脉铁

1989年, rHuEPO用于治疗CKD贫血, 开创了CKD贫血治疗新纪元



ESA可有效升高血红蛋白水平, 带来临床获益
在30年的临床应用, 一度成为对抗CKD贫血的主要武器

有效升高Hb水平

降低输血需求

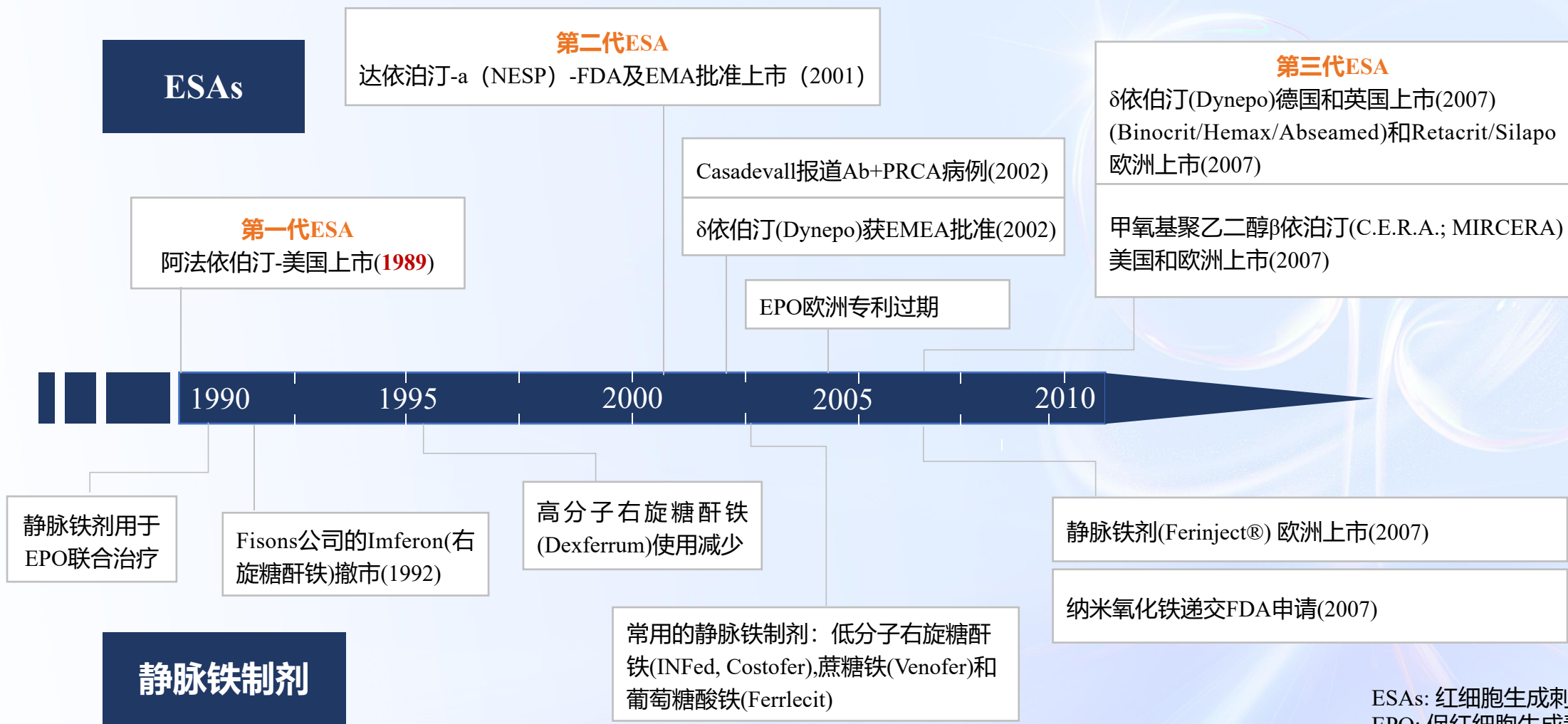
改善患者生活质量
(乏力、精力水平、
身体机能)

降低发病率和死亡率





经过30年的临床应用，ESA和铁剂也历经多种优化改进



ESAs: 红细胞生成刺激剂
EPO: 促红细胞生成素

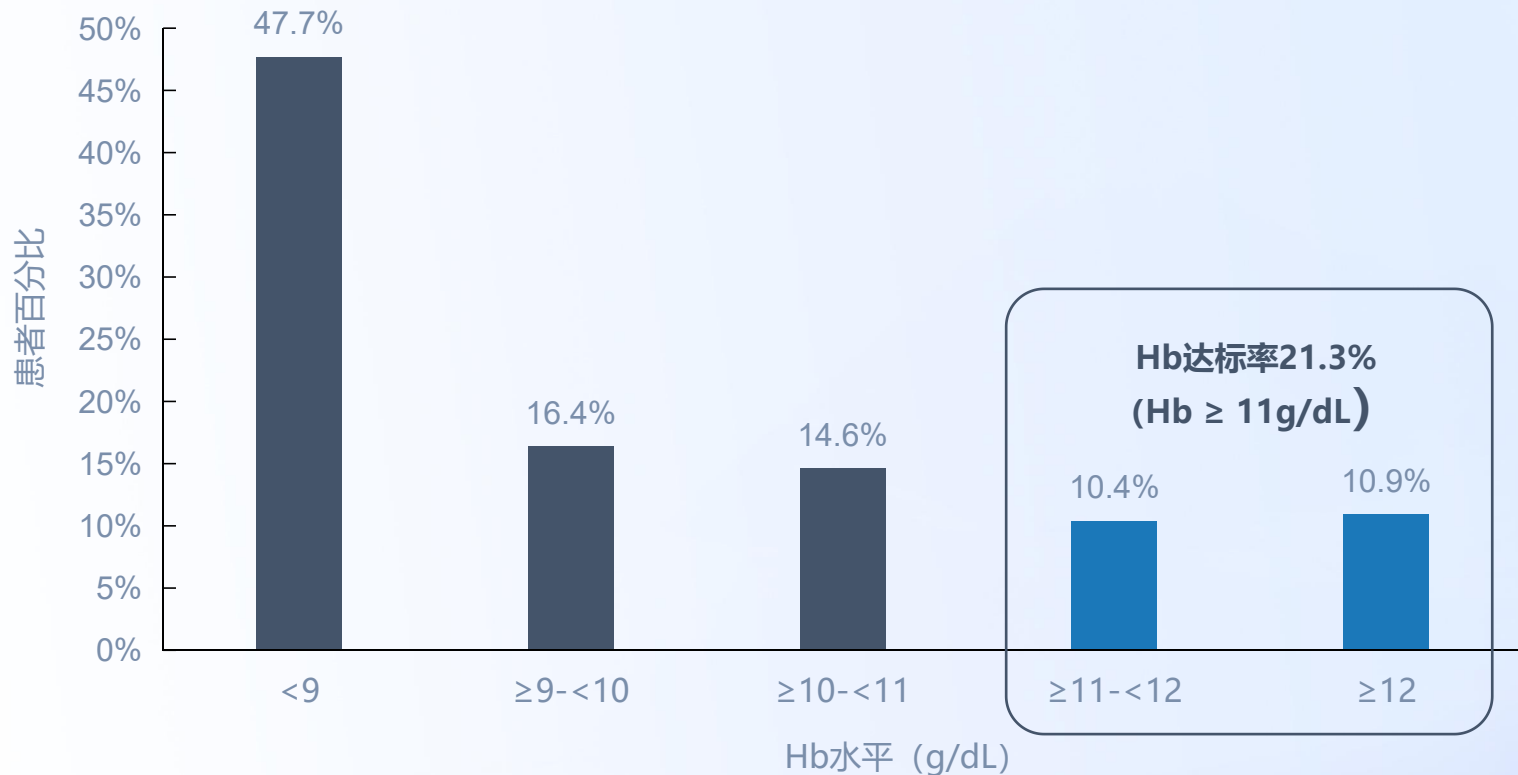




尽管ESA广泛使用，Hb达标率仍然堪忧

全国血液净化病例信息登记系统数据¹

(N=91,715)

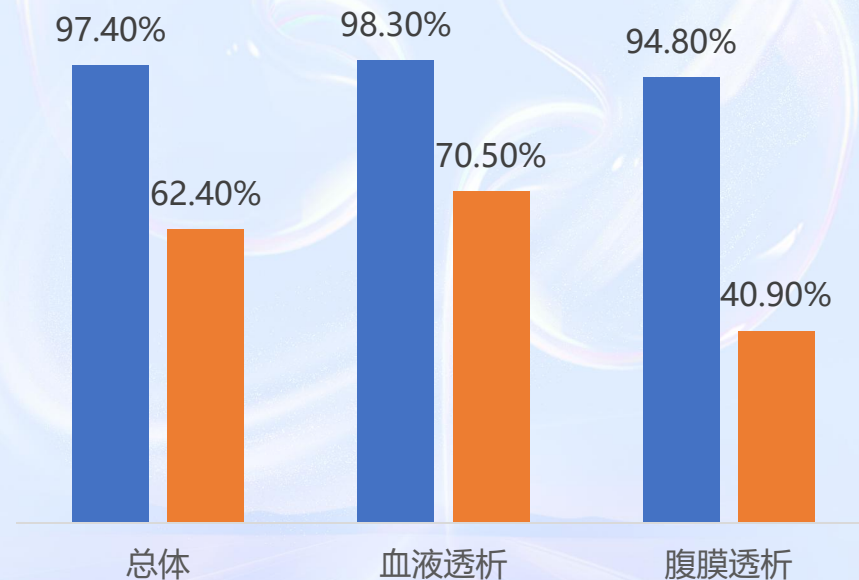


血液透析患者注射rHuEPO比例高达82.6%，Hb达标率仅为21.3%

上海12家医院透析患者贫血治疗情况调查²

(N=1,632)

■ 注射rHuEPO的患者比例 ■ Hb达标率 (Hb≥11g/dL)



血液透析患者注射rHuEPO比例高达97.4%，Hb达标率仅为62.4%



1. 张冬博士论文. 导师: 陈香美. 全国血液透析病例信息登记系统的建立及血液透析患者贫血治疗情况分析. 2012.
2. 林攀等. 肾脏病与透析肾移植杂志. 2011;20(4):332-337



传统治疗方案（ESA+铁剂）下的肾性贫血治疗困境—Hb达标率

国家卫健委颁布了肾性贫血的质量控制指标
——Hb靶目标与2021中国肾性贫血指南一致

肾病专业
医疗质量控制指标（2020年版）
——国家卫生健康委办公厅颁布的
《肾病专业医疗质量控制指标》

透析患者肾性贫血控制率定义：单位时间内，Hb≥110 g/L的维持性血液透析/腹膜透析患者比例

• 维持性血液透析患者肾性贫血控制率

$\frac{\text{血红蛋白} \geq 110 \text{ g/L 的维持性血液透析患者数}}{\text{同期维持性血液透析患者总数}} \times 100\%$

• 腹膜透析患者肾性贫血控制率

$\frac{\text{血红蛋白} \geq 110 \text{ g/L 的腹膜透析患者数}}{\text{同期腹膜透析患者总数}} \times 100\%$



思考：

- 影响CKD贫血治疗效果的因素有些？
- HIF-PHI能否带来改变？





影响肾性贫血疗效的因素众多 对于治疗效果欠佳的患者需逐一排查

中国肾性贫血诊治临床实践指南2021

关于肾性贫血治疗低反应的定义

- 肾性贫血治疗低反应性是指合适剂量的ESAs/HIF-PHI治疗后，不能达到和（或）稳定维持Hb靶目标
- ESAs低反应性：基于体重计算的合适剂量ESAs治疗1月后，Hb较基线值未增加定义为ESAs初始治疗低反应性；为维持血红蛋白稳定需要2次增加ESAs 剂量且增加的剂量超过稳定剂量的50%定义为获得性ESAs低反应。2D。
- HIF-PHI的低反应定义：目前尚不清楚；并且由于HIF-PHI初始剂量与最大剂量之间的差距较小，难以参照ESAs低反应性定义HIF-PHI低反应性

造血原料缺乏

铁缺乏

叶酸或维生素B12缺乏

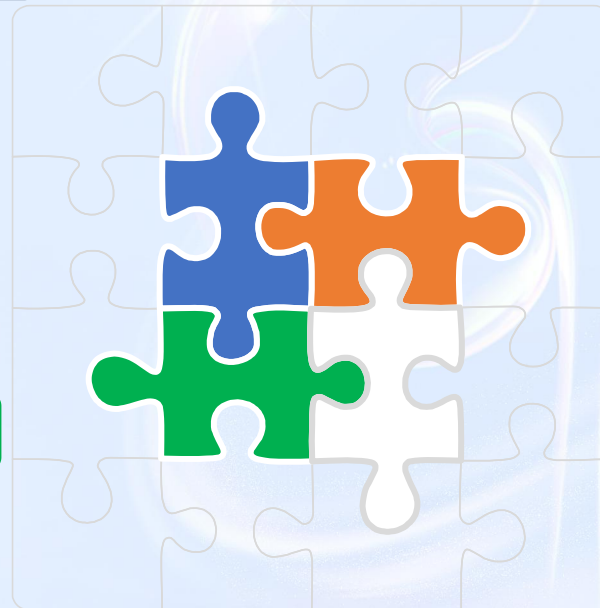
合并其他疾病状态影响造血

感染/炎症

甲状旁腺功能亢进
透析充分性欠佳
甲状腺功能减退
营养不良
慢性失血
铝中毒
PRCA
溶血
肿瘤
血红蛋白病
骨髓疾病

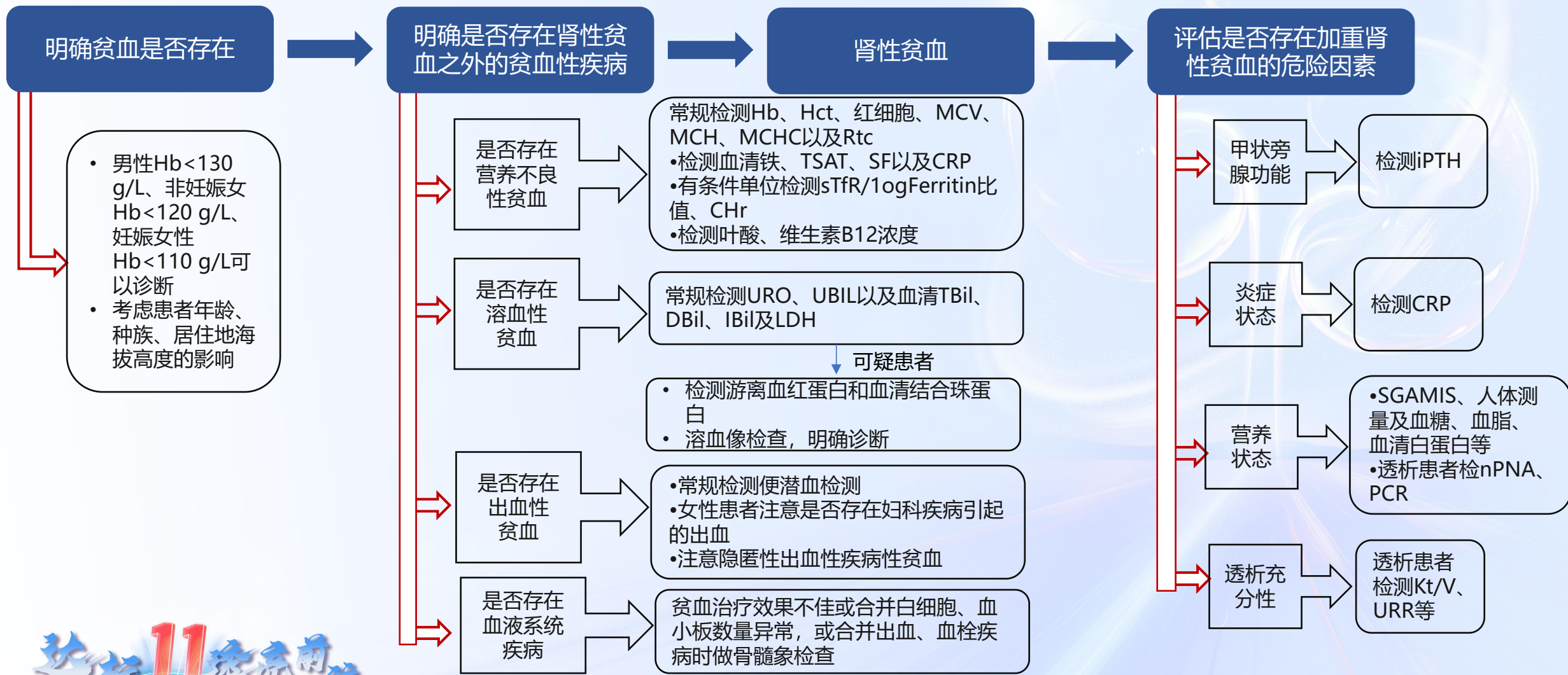
合用药物干扰

ACEI/ARB类药物





中国肾性贫血诊治临床实践指南2021关于： 肾性贫血的**诊断流程及检测项目**





铁缺乏是影响贫血治疗效果的最重要因素

中国肾性贫血诊治临床实践指南2021

	绝对铁缺乏	功能性铁缺乏
铁存储 ¹	↓	↑→
铁动员和转运 ¹	↓	↓
原因 ¹	化验抽血过多、胃肠道丢失、血液透析过程中失血、肠道铁吸收减少、食欲下降/营养不良/膳食改变所致摄入减少	主要由于铁在网状内皮系统 (RES) 滞留所致，无法供给红细胞生成所需，始动因素为炎症；此外ESAs对红细胞生成的刺激增加了对铁的需求量，从而暴露和 (或) 加剧了铁供应不足
CKD患者 ²	铁缺乏诊断标准尚未确立。一般认为： <ul style="list-style-type: none"> • 非透析患者或腹膜透析患者SF≤100 μg/L且TSAT≤20%为绝对铁缺乏，SF>100~500 μg/L且TSAT≤20%为功能性铁缺乏； • 血液透析患者SF≤200 μg/L且TSAT≤20%为绝对铁缺乏。 • CHr<29 pg和 (或) sTfR/log Ferritin 比值>2，提示功能性铁缺乏 	
铁调素 ¹	低	高

铁代谢的靶目标

- 肾性贫血治疗的铁代谢指标的靶目标为：SF>100 μg/L且TSAT>20%，或者CHr>29 pg/红细胞和 (或) sTfR/log Ferritin比值≤2 (1B)
- 肾性贫血患者，应维持SF 200~500 μg/L, TSAT 20%~50% (2B)

铁剂治疗推荐意见

- 存在绝对铁缺乏患者，无论是否接受ESAs治疗，应给予铁剂治疗 (1B)。
- 存在功能性铁缺乏患者，应权衡治疗获益与风险后决定是否给予铁剂治疗 (2D)。
- 开始铁剂治疗之前，应首先评价Hb水平和铁代谢状态，寻找并处理铁缺乏潜在原因。对铁剂治疗的途径、剂量和疗程的选择，应权衡治疗获益与风险后决定 (2, 未分级)
- 透析前CKD患者和腹膜透析患者，首先选择口服途径补铁治疗1~3个月，如不耐受或无效，可转为静脉铁剂治疗 (1A)；血液透析患者常规选择静脉铁剂治疗，建议青壮年血透贫血患者可选择高剂量低频次静脉铁剂治疗 (2B)。



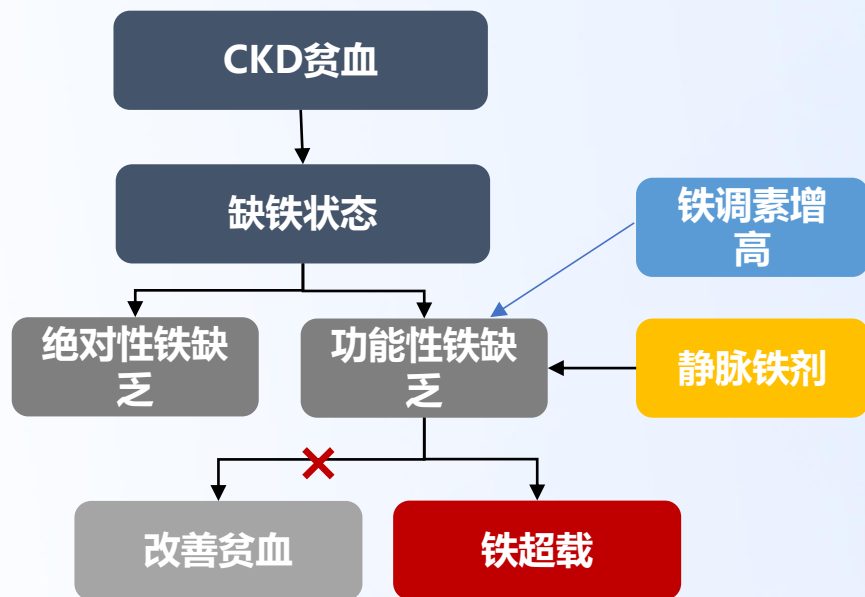
1. 蒲蕾,等. 中国血液净化, 2020, 19(3): 153-156

2. 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. 中华医学杂志 2021,101(20):1463-1502



传统的治疗方法无法解决功能性铁缺乏

功能性铁缺乏，即使静脉补铁难以改善CKD贫血，
还可能引发铁过载问题



单纯铁剂治疗无法平衡获益与风险
需要新的治疗手段



王宇静 等. 中华医院感染学杂志. 2016; 26(2):372-374.

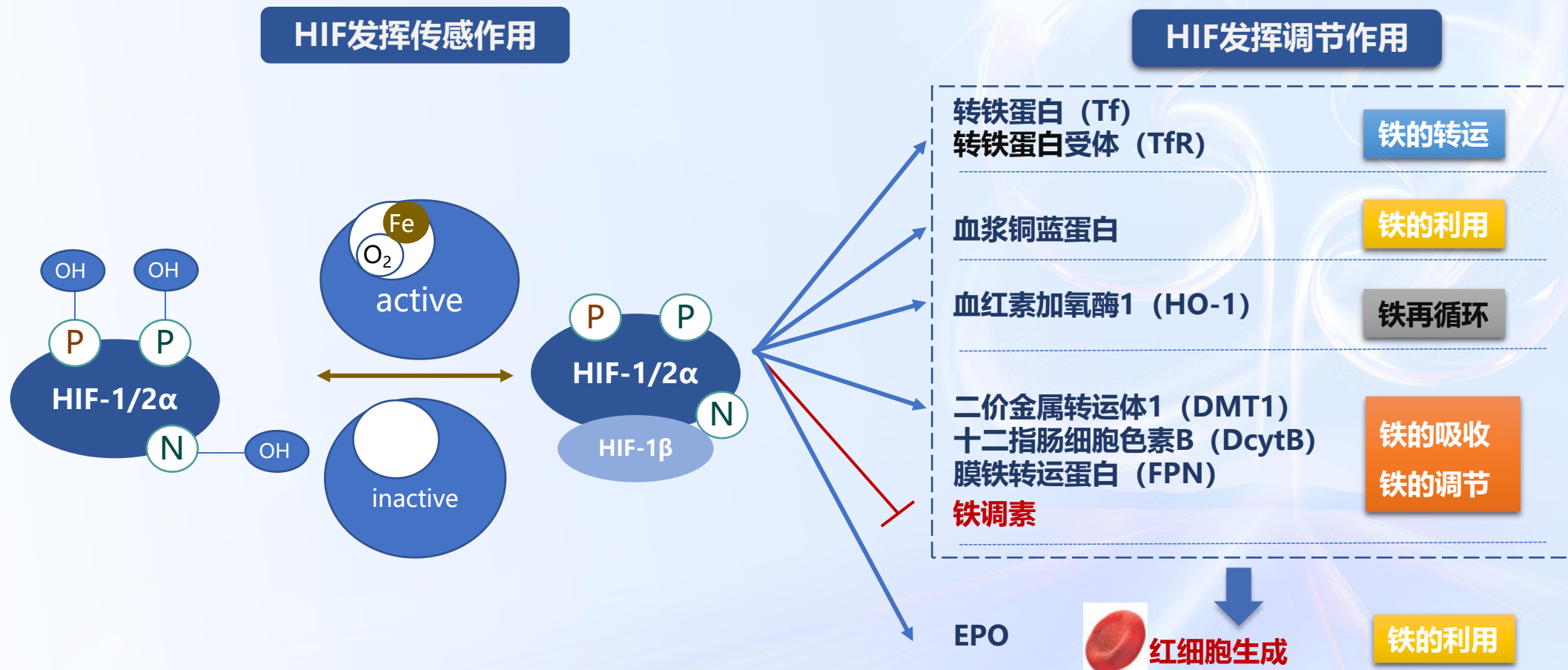
Ueda N, et al. Nutrients 2018,10(9)



铁缺乏

HIF可直接或间接调节多种铁代谢相关靶基因

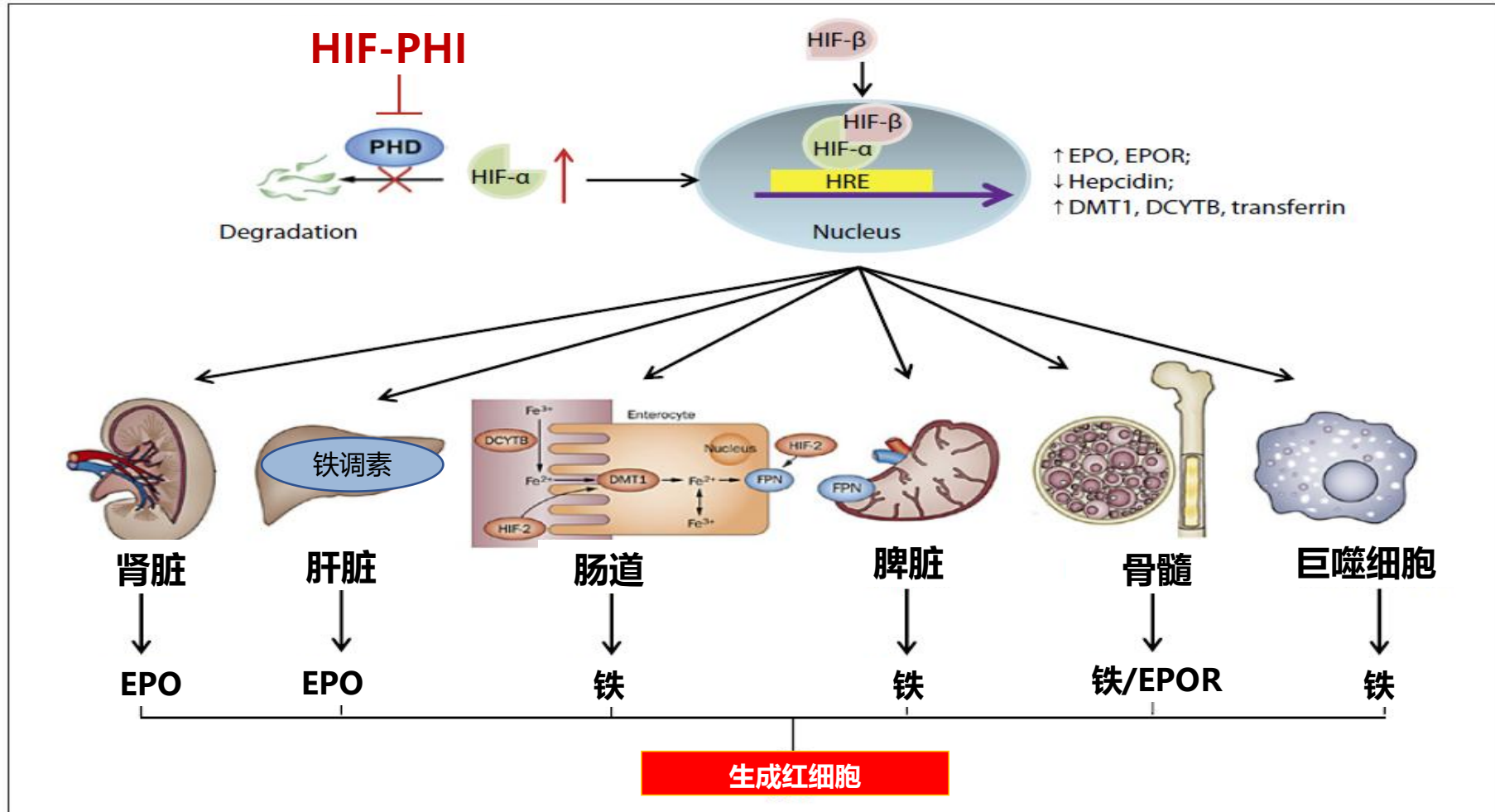
铁缺乏



HIF参与铁代谢的全过程：吸收-转运-利用-储存-再循环



HIF-PHI类药物能够增加铁的吸收、转运和再利用

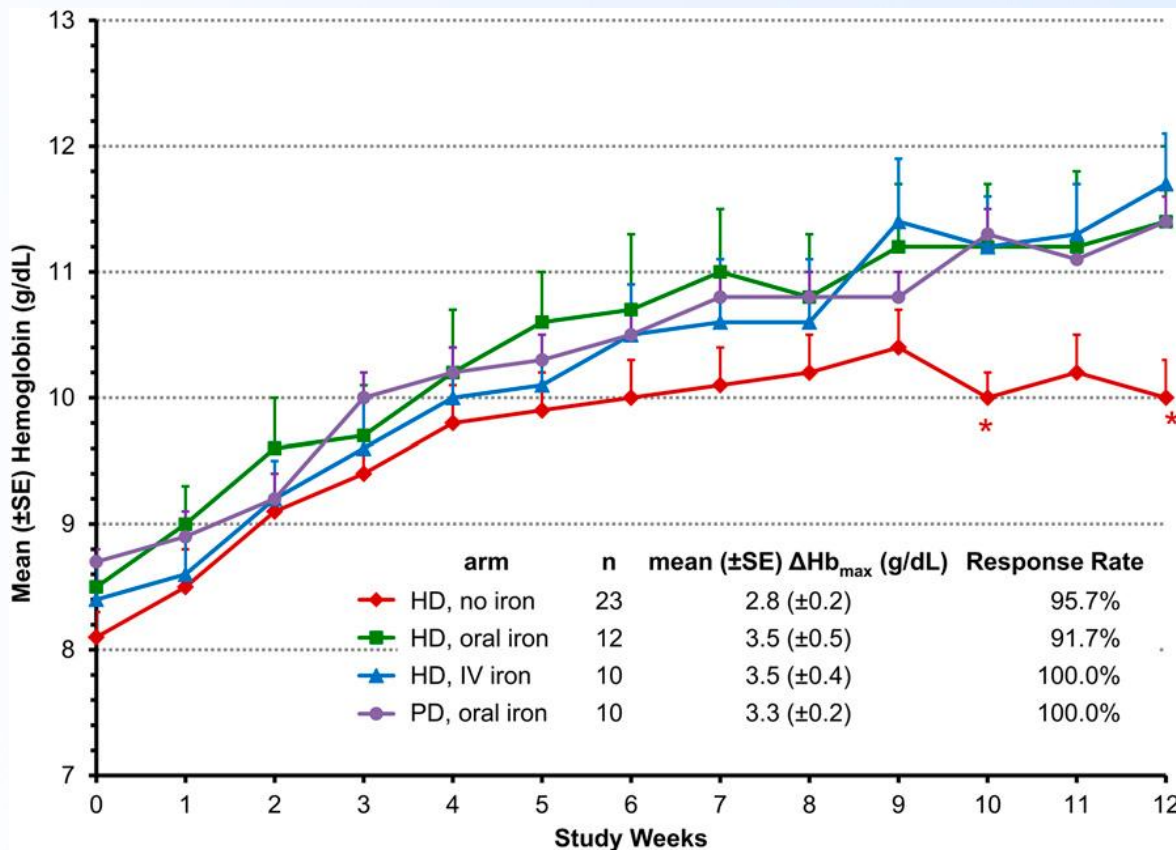


铁缺乏



口服铁剂联合hif-phi治疗效果 静脉铁剂联合hif-phi的治疗效果相当

铁缺乏



7周内,

所有治疗组的平均血红蛋白水平相似

此后,

不补铁组的平均血红蛋白水平低于口服或静脉补铁组

- hif-phi可减少静脉铁剂的使用
- hif-phi使用期间仍建议定期检测铁指标, 避免绝对性铁缺乏

053研究 (美国II期临床) 是一项开放性随机对照研究, 研究纳入60例新透析 (血透或腹透) CKD患者, 受试者接受hif-phi治疗12周。根据hif-phi治疗期间铁剂使用情况分层, 分为血透未接受铁剂、口服铁剂、静脉铁剂和腹透口服铁剂组。



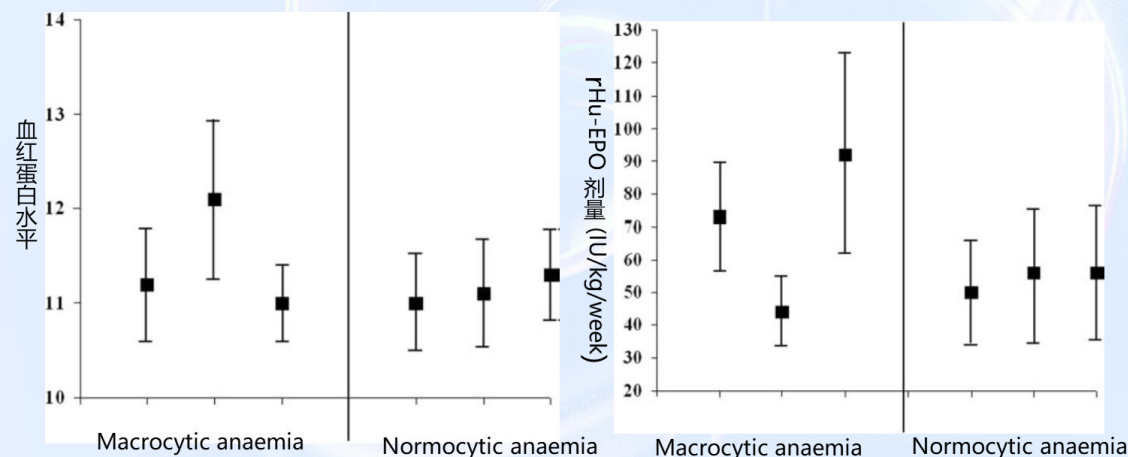


叶酸和维生素B12缺乏

叶酸与维生素B12共同促进红细胞的生成和成熟，**叶酸和维生素B12缺乏导致红细胞DNA合成障碍**；表现为核分裂延迟甚至停顿，形成核和胞质发育不平衡、核染色质疏松、形态巨大而畸形的巨幼红细胞。周围血液可见卵圆形的大红细胞，称为**巨幼细胞性贫血**，也叫**大细胞性贫血**。

- 肾性贫血治疗效果较差，**MCV增加**，提示可能存在叶酸和（或）维生素B12的缺乏。
- 叶酸的补充不是以其血清水平为标准而应以**MCV的动态升高**为标准。

补充叶酸可改善促红细胞生成素反应 并使红细胞平均体积正常化



11例**大细胞性贫血**患者中，叶酸和维生素B₁₂在正常值范围内。大剂量叶酸治疗6个月后EPO剂量下降，血红蛋白水平显著升高，并且红细胞变为正常性红细胞。停掉叶酸后再次发生大细胞性贫血，并且对rHu-EPO的反应显著降低。补充大剂量叶酸**对正常血性贫血患者对rHu-EPO的反应没有影响**。



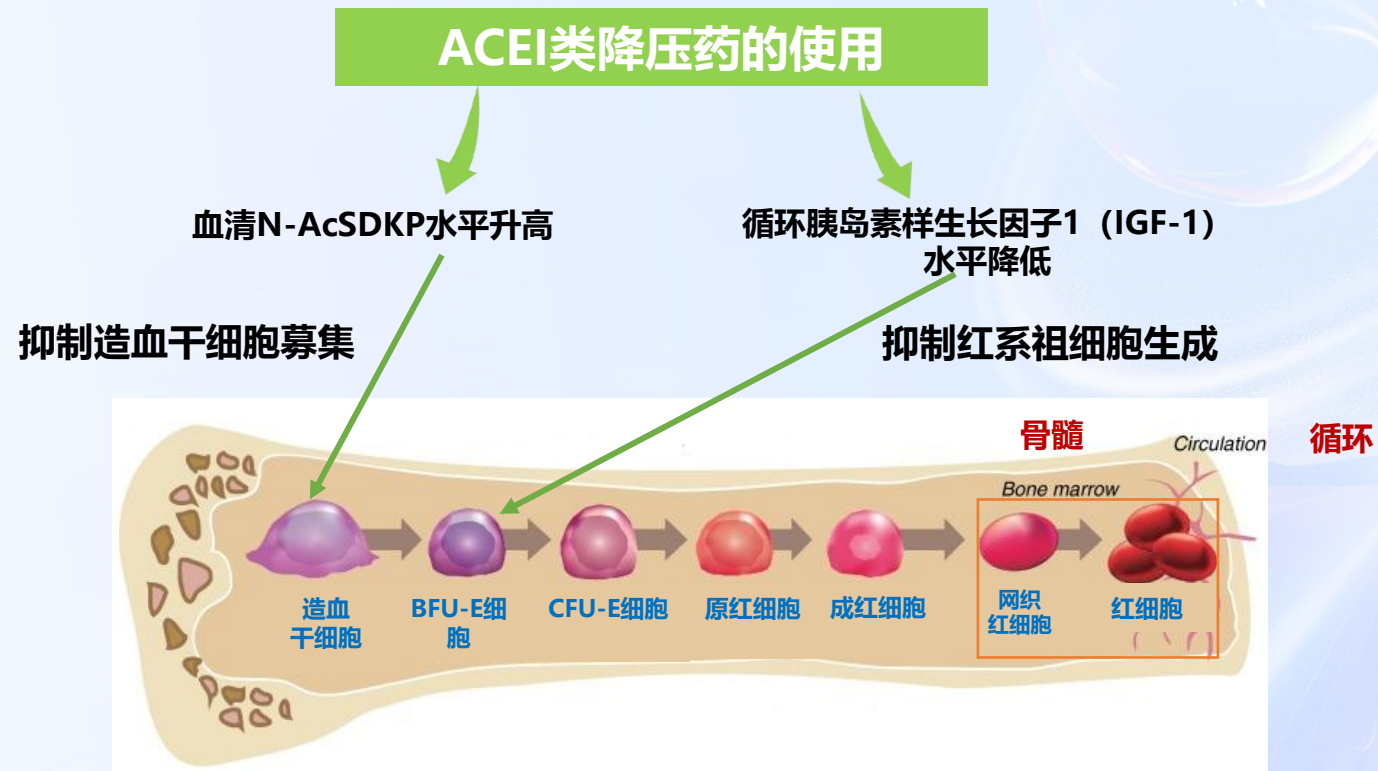
注：MCV：红细胞平均体积

Green R.Blood. 2017 11;129(19): 2603-2611.
Schiffli et al. Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 133-137



合用药物干扰——ACEI/ARB类

- **ACEI/ARB影响红细胞生成的可能机制尚未完全阐明。**有学者发现，卡托普利可以抑制小鼠造血干/祖细胞的增殖；另有学者发现ACEI可直接抑制红细胞生成；另外研究发现，ACEI可能抑制了与红细胞增殖相关的化学介质（如缓激肽、氧化应激和氮氧化物等）的增加。
- **ACEI/ARB类药物对贫血治疗效果的影响目前尚存在争议。**



1.Sica DA,et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007 Sep;9(9):723-7.

ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂;
N-AcSDKP: N-乙酰-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸



合用药物干扰——ACEI/ARB类

与钙离子拮抗剂相比，应用ACEI类药物6个月后Hb逐渐下降，8个月后EPO用量逐渐上升

表2 研究期间两组维持性血液透析患者血红蛋白的变化($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	例数	基础值	2个月	4个月	6个月	8个月	10个月	12个月
观察组	45	107.31 ± 18.62	106.15 ± 15.93	104.26 ± 12.82	94.21 ± 9.20	100.14 ± 5.22	98.77 ± 8.27	95.90 ± 6.75
对照组	45	106.65 ± 21.20	107.78 ± 12.41	106.19 ± 9.63	105.55 ± 9.16	107.48 ± 5.58	106.26 ± 4.92	105.81 ± 4.45
t值		0.15	-0.54	-0.81	-5.85	-6.44	-5.22	-8.22
P值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 研究期间两组维持性血液透析患者EPO用量的变化($\bar{x} \pm s$, U/周)

组别	例数	基础值	2个月	4个月	6个月
观察组	45	6888.57 ± 2005.68	6985.39 ± 2116.80	7205.65 ± 1899.47	7861.85 ± 2018.45
对照组	45	6990.25 ± 1689.75	6924.47 ± 1906.45	6828.96 ± 1519.22	6985.61 ± 2005.37
t值		-0.26	0.14	1.03	1.66
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	8个月	10个月	12个月
观察组	10 090.75 ± 1918.35	11 018.63 ± 1882.25	11 586.39 ± 2009.76
对照组	7010.32 ± 1600.15	6815.73 ± 1719.48	7068.48 ± 1615.35
t值	8.27	11.05	11.75
P值	<0.05	<0.05	<0.05

注: EPO: 促红细胞生成素

这个结果说明ACEI可能会导致EPO疗效不佳。但是ACEI对维持性血液透析患者贫血和EPO用量的影响可能是一个缓慢和长期的过程，在本研究结果中，血红蛋白直到6个月其下降的幅度和对照组比较差异才有统计学意义，而EPO的用量直到8个月才显著提高。



合并其他疾病状态——感染与慢性肾脏病患者的微炎症



感染：病原微生物侵入机体，与宿主免疫系统相互作用所呈现的病理生理变化。感染是慢性肾脏病病程中的常见并发症，占CKD全因死亡的35%。

炎症：具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的复杂防御反应。

微炎症：微炎症是一种由非病原微生物感染引起的低强度、慢性持续性、非显性的炎症状态，表现为全身循环中炎症标志蛋白及炎性细胞因子的轻度持续增高。

鉴别诊断：实验室指标如白细胞分类及计数、C-反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）和红细胞沉降率（ESR）等实验室指标常用于的感染性疾病初步判断。

指标	正常值
白细胞	$(4\sim 10) \times 10^9/L$
C反应蛋白	<5 mg/L
降钙素原	<0.5 μ g/L
红细胞沉降率	0~20mm/1h
白介素-6	0.37~0.46ng/L(ELISA)
	5U/mL (比色法)
肿瘤坏死因子	$(4.3\pm 2.8) \mu$ g/L



超敏C反应蛋白 (hsCRP)

- hsCRP实际上是临床实验室采用了超敏感检测技术，能准确的检测低浓度CRP，是区分低水平炎症状态的较CRP更灵敏指标。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/775340334202011331>