

专题笔谈·肾性贫血的诊治

合理应用人促红细胞生成素
治疗肾性贫血

付平,陈肖蕾

文章编号: 1005-2194(2012)12-0900-03 中图分类号: R556 文献标志码: A

摘要: 基因重组人促红细胞生成素(rHuEPO)是治疗肾性贫血的主要药物,2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)贫血治疗指南根据最新的研究结果对EPO在慢性肾脏病的应用规范提出了建议。本文将从血红蛋白目标值、EPO治疗的启动时机、给药方案、EPO的反应性等方面进行讨论,探寻更加合理的EPO应用策略。在纠正贫血的过程中,应兼顾EPO治疗的获益和风险。

关键词: 促红细胞生成素;慢性肾脏病;贫血;EPO低反应性

Appropriate management of anemia with human erythropoietin in chronic kidney disease. FU Ping, CHEN Xiao-lei. Department of Nephrology West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Summary: Human erythropoietin has been the mainstay treatment of renal anemia. The 2012 guideline for treatment of anemia, drafted by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), issued the recommendations for clinical application of human erythropoietin in patients with chronic kidney disease based on the latest literature report. This review was designed to delineate the target concentration of hemoglobin, initiation of erythropoietin therapy, protocols for administration and the efficacy, thus optimizing the use of erythropoietin. The merits and potential risks of erythropoietin should be carefully weighed in the treatment of anemia.

Keywords: erythropoietin; chronic kidney disease; anemia; erythropoietin hyporesponsiveness



付平,主任医师、教授、博士生导师。四川大学华西医院肾脏内科主任。兼任中华医学会肾脏病学分会常务委员、中华医学会老年肾脏病学组副组长、中国医院协会血液净化中心管理分会常务委员等职。《中华医学杂志英文版》编委、《中国实用内科杂志》副主编、《中华肾脏病杂志》等13种杂志常务编委。国家

863、973计划等十余项课题负责人,先后在国内外刊物上发表论文300余篇。获国家发明专利5项,中华医学会科技进步二等奖,四川省科技进步一、三等奖,成都市科技进步二等奖各1项。

肾性贫血是慢性肾脏病(CKD)最常见的并发症之一,与患者的生活质量和疾病预后密切相关。重组人促红细胞生成素(rHuEPO,以下简称EPO)

作为使用最广泛的红细胞生成刺激因子(ESA),自1989年进入临床使用后,极大地改善了肾性贫血的治疗效果,使大多数患者不再依赖输血来维持血红蛋白(Hb)浓度。随着应用经验的积累和学术研究的深入,人们对EPO的认识日臻全面,对其在肾性贫血治疗中的使用方案也进行着持续的改进。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)在不久前发布了最新的CKD贫血治疗指南。下面笔者将结合自身的临床实践体会和经验,就指南中的一些关键点进行梳理,供读者参考。

1 肾性贫血的治疗中,Hb合理的治疗靶目标是多少?高靶目标带来的风险究竟与何相关?

关于ESA治疗肾性贫血的Hb目标值一直是学术界研究的热点。近年来,以TREAT研究为代表的多项大型随机对照研究(RCT)的结果都显示,将Hb值纠正到正常范围,即健康人水平后,患者未能表现出更多获益,反而可能增加心血管并发症的风

作者单位:四川大学华西医院肾脏内科,成都610041

电子信箱:fupinghx@vip.163.com

险^[1]。之前推出的美国国家肾脏基金会(K/DOQI)等贫血治疗指南都一致建议“Hb的靶目标值为110~120 g/L,不超过130 g/L”。相较于此,新版KDIGO指南给出了更精确的范围,提出“在一般情况下,使用ESA维持Hb不应超过115 g/L;对所有患者,推荐不应试图使用ESA将Hb升高超过130 g/L”。这里的115 g/L正是RCT中低Hb组采用的目标值,而高Hb组则以130 g/L为目标,115~130 g/L区间尚缺乏研究数据。在现有的RCT和系统评价研究中,高水平的Hb值与患者的脑卒中、血管通路血栓和高血压发生率增高相关^[1];但另一方面,相应RCT的二次分析和部分观察性研究却显示,高Hb值组更具生存率优势,生活质量更高。出现这种结果差异的原因可能与RCT中忽略了对各组患者血压的控制有关,高Hb组的血压往往较高,而血压却正是心血管疾病的重要影响因素。因此,在临床实践中,不应孤立地评价Hb值,而要综合考虑治疗贫血带来的益处(如生活质量的提高、避免输血等)和可能的风险,制定个体化的Hb靶目标值。比如,一位Hb值为105 g/L的患者体能和智能状态良好,心血管系统等各方面情况稳定,则没有必要再追求更高的Hb值。另外,在设定Hb目标值时,还应考虑合并症的影响。对缺血性心脏病、糖尿病等心血管病高风险患者,Hb值不宜高于120 g/L;而合并慢性缺氧性肺疾病患者则推荐维持较高的Hb水平。在评估血液透析患者时多采用透析前的血标本,应注意在高Hb情况下,血液透析后血液黏稠度的增加可能增加诱发血管通路血栓形成的风险。

近来,在肾性贫血的治疗中,ESA的剂量逐渐受到重视。越来越多的学者认为,高靶目标值组的风险不仅仅归咎于高Hb质量浓度,可能还与ESA本身的药物毒性有关。已发现在达到相同Hb水平的患者中,ESA使用剂量与病死率呈正相关^[1]。虽然ESA的安全性已得到了广泛认可,但在大剂量使用时仍不能忽视相关的副反应。2007年美国食品药品监督管理局(FDA)就两度修改了ESA的使用说明书,增添药物安全性和风险的黑框警告^[2]。因此,在对预后的影响中,通过什么样的治疗使Hb达标比达标本身更重要。那些需要使用高剂量ESA才能达标或者仍未达标的患者预后不良。

2 如何确定EPO治疗的启动时机?

血红蛋白下降在CKD中期即可出现,但通常在

Hb < 100 g/L时,患者才出现头昏、心悸、活动耐力下降等临床症状。目前关于开始EPO治疗的时机尚有争议。稍早期的研究结果显示,在肾性贫血出现的早期(Hb低于正常值)即开始使用EPO的治疗组,肾脏替代治疗、肌酐倍增以及死亡的相对危险度较低^[3]。而晚近的研究却发现,在Hb低于90 g/L后再予纠正贫血,患者的心血管风险和肾功能下降与Hb始终维持在130 g/L的治疗组没有明显差异^[4]。由于没有明显的临床获益,各家贫血治疗指南都不建议在血红蛋白下降的早期即给予EPO。KDIGO指南也建议,对未透析的CKD患者,可在Hb < 100 g/L时,权衡贫血所致症状、Hb下降率、避免输血以及EPO治疗相关的风险(如脑卒中、血管通路血栓、高血压)等情况,个体化决定是否开始应用EPO治疗。对于CKD 5期透析患者,Hb下降率更高,建议在Hb为90~100 g/L时即开始EPO治疗。而老年患者、慢性阻塞性肺疾病患者等容易出现贫血症状的患者,应防止Hb降得过低,宜早期开始治疗。

在应用EPO治疗贫血前,应该首先对贫血的诱因进行分析和评估,了解患者是否存在营养不良、慢性失血、炎症性疾病等状态,针对铁缺乏、感染等所有可纠正的病因进行处理,从而可能在非必须使用EPO时提升血红蛋白浓度。由于EPO的使用还可能增加肿瘤患者的病死率^[5],对有恶性肿瘤史的CKD患者,尤其是可能治愈的肿瘤,建议谨慎使用EPO治疗。

3 如何调整EPO的剂量和选择给药方式?

在EPO的用药方案上,KDIGO指南较之前的K/DOQI指南没有太大差异。建议根据患者的基础Hb值、体重和临床状态确定EPO的初始治疗剂量,治疗过程中依据Hb变化速度调整剂量。初始治疗时,Hb增长速度应控制在每个月10~20 g/L范围内稳定提高,至少每个月监测1次Hb;维持治疗阶段,非透析的CKD患者每3个月监测1次Hb,对透析或血红蛋白不稳定的患者应每个月监测1次。然而,也无须过于频繁的验血,除避免抽血过多加重贫血外,更重要的是,红细胞生成一般需要2~4周,因此要观察到EPO剂量调整后的效果至少需要2周以上的时间。EPO的剂量调整一般为每个月1次,在原剂量的基础上增加或减少25%。当Hb已达到或超过目标值后,应缓慢减少EPO剂量,而非立即停用;除非是在减量情况下Hb仍继续增长,则可考

虑短暂停药至 Hb 开始下降。

在使用 EPO 后,大约 20% 的病例可能出现高血压或原有的高血压变得难以控制。这种情况一般出现在重度贫血患者开始治疗的前 3 个月,可能与大剂量的 EPO 导致 Hb 快速升高有关。因此,对于有心血管病史、癫痫、血栓栓塞疾病或严重高血压者,应适当减小初始剂量。当患者出现了 EPO 相关的不良反应或合并影响 EPO 反应性的疾病时,需重新评估 EPO 用量。调整 EPO 的剂量不要过于频繁,从而避免 Hb 的大幅度波动对患者预后造成的不利影响^[6]。

从方便性的角度考虑,血液透析患者可选择静脉注射或皮下注射 EPO,而腹膜透析和未透析患者一般采用皮下注射。EPO 的使用频率应结合病情、治疗效果和患者的依从性等综合考虑。目前国内使用的 EPO 多为短效制剂,可根据单支的剂量规格给予每周 1 次或分次注射。有研究发现,短效 EPO 每周 1 次注射与传统的每周 3 次注射相比,疗效及副作用并无明显差异。考虑到每周 1 次注射能够减少患者的痛苦、改善依从性、减少医护人员工作量,在临床实践中将是一种较好的选择。

4 如何处理 EPO 低反应性?

KDIGO 指南将“原发性 EPO 低反应性”定义为“若患者在接受正规的以体重为基础的 EPO 剂量治疗 1 个月后血红蛋白较基线没有上升”,而“原本处于维持治疗期的患者,需要 2 次上调 50% 稳定治疗剂量”则称为“继发性 EPO 低反应性”。在这种情况下,应首先对造成 EPO 反应性低下的原因进行分析。其中,铁缺乏是最常见、亦是最容易纠正的影响因素。在 EPO 使用前和使用过程中应定期对机体铁代谢状态进行评估,及时补充铁剂,且优先选择静脉补铁。甲状旁腺功能亢进、感染与炎症状态、营养不良、甲状旁腺功能低下、隐性消化道出血、合并使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物等临床情况也是造成 EPO 治疗效果不佳的常见因素,需逐一进行分析和纠正。对透析患者,还应特别注意透析充分性的评估;通过调整透析剂量或模式来获得较高的透析效率,改善内环境,提高机体对 EPO 的反应性。另外,患者的依从性是最直接影响药物疗效,却又容易被临床医师忽视的因素。因此,医师应注意了解药物的实际使用情况,尤其对自行注射 EPO 的患者,确保正确的注射方式和用药间隔。

通过上述积极的干预措施,大多数 EPO 抵抗可

以被纠正,贫血指标得到改善。对合并血红蛋白病、骨髓疾病等不可纠正因素的患者,也不可盲目地增加 EPO 剂量,可在权衡利弊后给予必要性的输血治疗。

近年来,高剂量 EPO 潜在的毒副作用逐渐受到重视,推测其可能与贫血相关的并发症一同参与了对 EPO 低反应患者预后的不利影响。许多学者开始采用促红素抵抗指数(ERI)替代单纯的 Hb 来评价贫血治疗的效果。ERI 通过促红素用量和 Hb 质量浓度的比值来进行计算 $[ERI = \text{每周每 kg 体重的促红素用量}(U) / \text{血红蛋白}(g/dL)]$,将机体对 EPO 的反应性进行量化,实现了药物剂量和贫血状态的综合体现,更客观地反映了 EPO 的治疗效果。为避免大剂量 EPO 的危害,KDIGO 指南也强调“在 EPO 低反应情况下,应避免反复增加剂量并超过原本以体重为基础的起始治疗剂量的 2 倍”。

另外,由于缺乏充分的研究证据支持,指南不推荐使用雄激素作为 EPO 的辅助治疗药物。维生素 C、D、E、叶酸、L-肉碱和己酮可可碱等药物对贫血的改善目前仅见于少数小型或非随机的研究,长期使用的安全性也尚未得到证实。

综上,对使用 EPO 的肾性贫血患者,应注意 Hb 的监测和 EPO 剂量的调整,根据患者的临床状态给予个体化的治疗。临床工作中要根据实际的医疗条件和患者的治疗反应灵活应用指南中的建议,切忌刻板地套用。

参考文献

- [1] Badve SV, Hawley CM, Johnson DW. Is the problem with the vehicle or the destination? Does high-dose ESA or high haemoglobin contribute to poor outcomes in CKD? [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(2): 144-153.
- [2] Fishbane S, Nissenson AR. Anemia management in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl* 2010, 117: S3-S9.
- [3] Kerr PG. Renal anaemia: recent developments, innovative approaches and future directions for improved management [J]. *Nephrology (Carlton)* 2006, 11(6): 542-548.
- [4] Goldsmith D, Covic A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) = Essential Safety Arguments (ESA) [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25(6): 1734-1737.
- [5] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2019-2032.
- [6] Kalantar-Zadeh K, Aronoff GR. Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20(3): 479-487.

2012-08-28 收稿 本文编辑: 颜廷梅