

肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版)

中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组

近年来,国内外有关肾性贫血的流行病学资料与治疗方面的循证医学证据逐渐增多。为了适应我国临床诊疗的发展变化,规范肾性贫血管理,很有必要根据我国情况,借鉴国际指南,对慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)肾性贫血的临床诊断和治疗专家共识进行更新。为此,中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断与治疗共识专家组于 2017 年初启动了共识修订工作,旨在为我国 CKD 患者肾性贫血的规范化诊断和治疗提供指导性建议。

一、证据来源

本共识使用关键词系统检索当前有关肾性贫血的相关研究证据。检索数据库包括:PubMed、中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据资源系统和中文科技期刊全文数据库(VIP)。检索时间从 2014 年 1 月 1 日至 2017 年 3 月底。诊疗部分内容首选指南和系统评价,次选随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),若 RCT 缺乏,则以观察性研究和综述补充。

1. 纳入及排除标准:纳入所有与肾性贫血相关的研究,包括指南、系统评价、观察性研究及综述等,以作为支撑推荐意见的证据或提供背景材料。未纳入摘要及非中英文发表的研究资料。

2. 方法学质量评价:对检索到的文献进行质量评价,其中对指南使用 AGREE II 工具,对系统评价使用 AMSTAR 工具,对 RCT 使用 Cochrane Risk of Bias 工具,对观察性研究使用对应的方法学质量评价工具。

二、中国肾性贫血的流行病学状况与诊疗现状

CKD 已经成为我国的一个重要公共健康问题,而贫血是 CKD 患者最常见的并发症之一。随着肾功能减退,贫血的发生率逐渐升高,贫血的程度逐步加重。中国 CKD 患病率约占成年人群的 10.8% (1.2 亿人),其中 50% 以上患者合并贫血^[1];约有一半的新透析患者在透析前未进行贫血纠正,且已接受治疗的另一半患者也存在达标率低和依从性差的问题。

非透析(ND)、腹膜透析(PD)及血液透析(HD)CKD 患者的贫血发病率与诊疗情况有所不同,详述如下。

(一)非透析慢性肾脏病患者的贫血流行病学资料

2016 年发表的上海地区 ND-CKD 横断面调查调查了 2420 例患者,结果显示 ND-CKD 患者的贫血患病率为 51.5%,女性占 48.7%,男性占 51.3%;且随着肾功能损害的进展,贫血发生率逐渐增加,CKD 3 期就已达 51.1%,CKD 5 期可高达 90.2%^[2]。此外,该项研究还发现,ND-CKD 患者中最常见的基础疾病是慢性肾小球肾炎(占 57.26%),然后是高血压肾损害(占 13.69%)和糖尿病肾病(占 13.34%),提示这三大基础疾病与 CKD 贫血存在较强相关性,患者就诊时应进行血常规检查^[2]。

(二)腹膜透析慢性肾脏病患者的贫血流行病学资料

2012 年对我国 6 个城市 9 个大型透析中心透析患者的调查结果显示,在 613 例 PD-CKD 患者中,贫血发生率为 53.5%,其中血红蛋白(Hb)低于 90 g/L 的患者占 18.4%;Hb 在 90~110 g/L 的患者占 35.1%^[3]。

由于 PD 患者不存在静脉通路失血问题,临床对其贫血的关注度常不及 HD 患者,但是上述数据提示,PD-CKD 患者的贫血问题同样不容小觑。

(三)血液透析慢性肾脏病患者的贫血流行病学资料

2012 年对我国 6 个城市 9 个大型透析中心透析患者的调查结果显示,在 1755 例 HD-CKD 患者中,贫血发生率为 61.2%,其中 Hb 低于 90 g/L 的患者占 22.9%,Hb 在 90~110 g/L 的患者占 38.3%^[3]。

2016 年发表的中国透析结局与实践模式研究(DOPPS)报告显示,在日本及北美国家 DOPPS 人群中,Hb < 90 g/L 的 HD-CKD 患者比例为 10%,而我国却高达 21%,其中妇女、青少年及新 HD-CKD 患者比例较大^[4]。

上述 ND-CKD、PD-CKD 及 HD-CKD 患者的贫血发生率数据表明,CKD 患者共同面临着贫血的问题。

(四)贫血的危害

贫血将降低患者生活质量,增加心血管疾病及死亡风险。贫血患者氧分压降低,致心脏负荷增加,呈现高输出状态,久之将导致左心室肥大,乃至全心扩大和心力衰竭,增加患者病死率^[5];文献报道,Hb 每下降 5 g/L 是左心室质量指数(LVMI)增加的独立预测因子^[6]。

心血管疾病是 CKD 患者最主要的并发症,也是导致患者死亡的首要原因^[7]。国内研究发现贫血是 CKD 患者发生心血管事件的独立危险因素。Hb 每增加 10 g/L,发生心血管事件的相对危险度下降约 17%^[8]。

贫血导致的心血管疾病风险还与 CKD 严重程度呈正相关性。一项针对 439 例 CKD 3 期患者为期 3 年的前瞻性多中心流行病学研究显示,与无贫血的 CKD 3 期患者相比,贫血患者心血管事件发生率高(16%比 7%),肾小球滤过率(GFR)下降速度快[6.8 比 1.6 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹·(3 年)⁻¹],进展到 CKD 4、5 期时间短(18 个月比 28 个月),且住院率(31%比 16%)及死亡率(10.0%比 6.6%)高^[9]。

因此,在 CKD 早期就重视贫血的诊断和治疗,对降低心血管并发症及死亡率均有重要意义。

(五)CKD 贫血的治疗现状

ND-CKD 患者贫血的知晓率及重视程度较低,只有 39.8%的贫血患者进行了红细胞生成刺激剂(ESAs)治疗,27.1%患者进行了铁剂治疗^[2]。其中,有 22.7%的患者在 Hb 低至 70 g/L 时,才开始贫血治疗。在这些接受贫血治疗的 ND-CKD 患者中,只有 8.2%的患者的 Hb 水平达到靶目标值(110~120 g/L),提示我国 ND-CKD 贫血治疗不及时,且达标率较低。而在所有 ND-CKD 贫血患者中,尽管铁缺乏比例达 37.0%,但只有 27.1%患者接受了铁剂治疗,且在接受铁剂治疗的患者中只有 7.5%接受更有效的静脉补充治疗,提示我国有待进一步优化 ND-CKD 贫血的治疗方式^[2]。

2011 年上海市 12 家综合医院对接受腹膜透析治疗至少 3 个月的 262 例患者进行了调查,结果显示,即便有 94.78%的 PD-CKD 患者接受了贫血治疗,但血红蛋白(Hb) < 110 g/L 的比率仍高达 59.14%,提示贫血治疗应尽早、足量^[10]。

一项对 2007-2014 年维持性 HD-CKD 患者($n=517$)的回顾性研究显示,仅 35.2%患者 Hb 值达标(110~120 g/L),患者 Hb 达标率控制尚不理想^[11]。透析龄、血全段甲状旁腺素(iPTH)及血清白蛋白水平是影响维持性 HD-CKD 患者 Hb 达标的独立影响因素^[11]。而维持性 HD-CKD 患者 Hb 未达标将增加患者心脑血管死亡及全因死亡。

(六)贫血治疗的获益

1. 改善患者生活质量:2016 年,一项汇总 19 项临床研究共 993 例 CKD 患者的 Cochrane 数据库系统回顾,分析了重组人红细胞生成素(rHuEPO)治疗 ND-CKD 患者的疗效和不良事件发生率,结果显示,相较于非 rHuEPO 治疗的 ND-CKD 患者,rHuEPO 治疗不仅纠正了患者贫血,而且显著改善了患者生活质量和运动能力,且未增加不良事件(高血压、癫痫等)发生率及不良反应停药率^[12]。

2. 降低心血管疾病风险:CKD 贫血可导致左心室肥大,显著增加心血管疾病的风险,且与 CKD 严重程度呈正相关,据此推论纠正贫血可能改善心功能,进而减少心血管事件发生风险。

为验证贫血治疗对心功能改善的作用,Toblli 等^[13]在 2015 年开展了一项针对 60 例 CKD 缺铁性贫血合并心脏

功能衰竭患者的随机双盲安慰剂对照研究,治疗组患者接受连续 5 周的铁剂治疗(200 mg/次,每周 1 次),另一组为安慰剂对照组,随访 6 个月后发现,相比安慰剂对照组,治疗组患者慢性心力衰竭的症状得到显著缓解,左心室收缩内径和舒张内径增加,左心室功能得到显著改善。

与此同时,针对 ND-CKD 患者的 CREATE、CHOIR、TREAT 研究,以及针对 HD-CKD 患者的 Normal hematocrit cardiac trial 研究结果显示,采用 ESAs 完全纠正贫血(Hb > 130 g/L)并不能带来心血管获益,因此更推荐适度纠正贫血,将血红蛋白值维持在 115~130 g/L,以达到获益与风险之间的平衡^[14-15]。

3. 延缓肾衰竭进程:一项针对日本 279 个医疗中心 2434 例 ND-CKD 患者应用 rHuEPO 治疗的回顾性研究(CO-JET Study)显示,用 rHuEPO 的患者从首诊到进入透析治疗的时间为 912 d,而未用 rHuEPO 治疗者为 382 d,提示 ND-CKD 患者应用 rHuEPO 治疗能延缓肾损害进展^[16]。

一项针对 ND-CKD 贫血患者($n=68$)的回顾性分析也显示,肾性贫血患者用 ESAs 治疗可降低 eGFR 的下降速率[中位数从 6.2 降到 4.0,单位:ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹·年⁻¹],作者认为 ESAs 可能发挥直接的肾保护作用,从而延缓 CKD 进展^[17]。综上所述,无论是透析前 CKD 患者还是透析 CKD 患者,都需尽早进行贫血筛查,并及时给予适当的贫血治疗,以防范贫血危害并从中获益。

三、慢性肾脏病贫血的诊断与评估

(一)肾性贫血的定义及诊断标准

肾性贫血的定义:是各种肾脏病致肾功能下降时,肾脏红细胞生成素(EPO)生成减少及血浆中一些毒性物质干扰红细胞生成并缩短其寿命而导致的贫血^[18]。肾功能不全若伴发铁缺乏、叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏,或伴发消化道出血等失血情况时,也参与贫血的发生。

贫血的诊断标准:世界卫生组织(WHO)推荐,居住于海平面水平地区的成年人,男性血红蛋白 < 130 g/L,非妊娠女性血红蛋白 < 120 g/L,妊娠女性 < 110 g/L,即可诊断为贫血^[15]。在诊断肾性贫血时,需酌情考虑居住地海拔高度对血红蛋白的影响。

(二)评估肾性贫血的频率

凡临床症状、体征或其他医学指标提示贫血时应及时测量 Hb;测量频率根据透析方式、有无贫血和红细胞生成素治疗情况而定,见图 1。

1. 未开始接受透析治疗的患者:无贫血者,CKD 1~3 期至少每年测量血红蛋白 1 次,CKD 4~5 期至少每 6 个月测量血红蛋白 1 次;有贫血者,至少每 3 个月测量血红蛋白 1 次。

2. 腹膜透析患者:无贫血者,至少每 3 个月测量血红蛋白 1 次;有贫血者,至少每月测量血红蛋白 1 次。

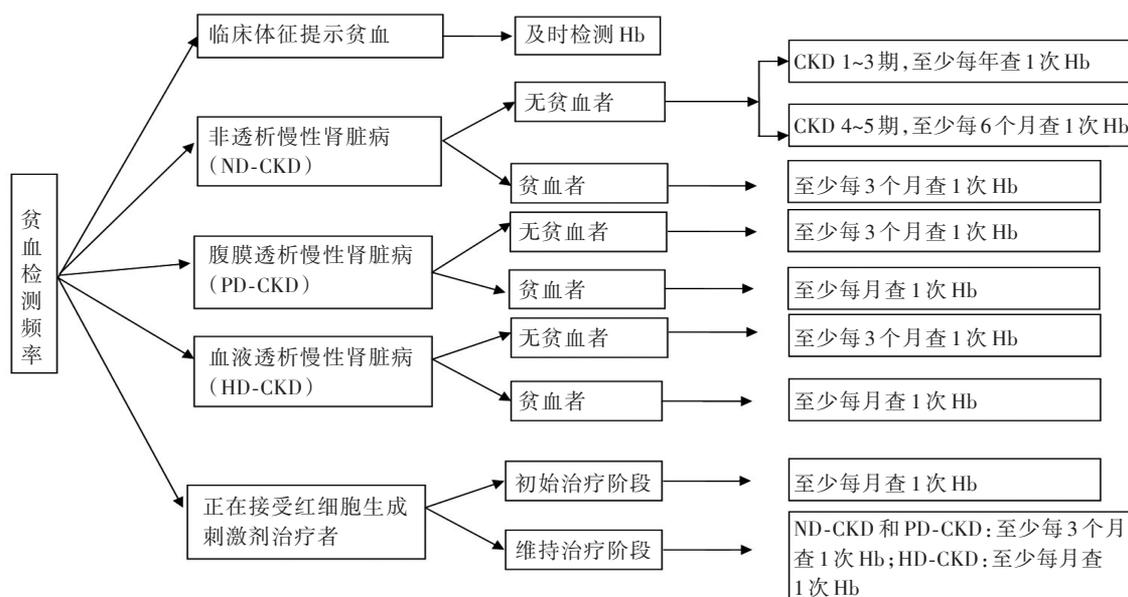


图1 贫血检测频率

3. 血液透析患者: 无贫血者, 至少每3个月测量血红蛋白1次; 有贫血者, 至少每月测量血红蛋白1次。

4. 使用红细胞生成素治疗的患者: 初始治疗阶段, 至少每月测量血红蛋白1次; 维持治疗阶段, 非透析患者和腹膜透析患者, 至少每3个月测量血红蛋白1次; 血液透析患者, 至少每月测量血红蛋白1次。

(三) 评估肾性贫血的实验室指标

1. 血细胞计数: 包括Hb浓度、红细胞计数及相关指标检测(包括平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白量及平均血红蛋白浓度)、白细胞计数和分类及血小板计数。

2. 网织红细胞计数。

3. 铁储备和铁利用指标: 包括血清铁蛋白浓度、转铁蛋白饱和度。

4. 未能明确贫血病因时, 尚应检验血清叶酸、维生素B₁₂、粪便隐血, 并做骨髓穿刺检查等。

贫血的诊断主要依靠Hb测定, 但同时需要考量其他指标以评估贫血的严重程度, 并与其他病因所致贫血进行鉴别。

四、铁剂治疗

铁是合成Hb的基本原料。流行病学及临床试验结果证实, CKD贫血患者经常存在一定程度的铁缺乏; 铁缺乏是导致ESAs治疗反应低下的主要原因^[19-20]。CKD患者营养不良致铁摄入减少, 消化道出血、化验抽血及HD患者管路失血致铁丢失增加(HD患者每年约丢失1~2g元素铁), 这些因素都可引起绝对铁缺乏; 使用ESAs后超生理速度的红细胞生成显著增加了铁的需求。此需求超过了储存铁的释放能力及转铁蛋白结合铁运输到骨髓的能

力, 导致功能性铁缺乏(相对铁缺乏)^[21]。此外炎症反应状态可诱导肝脏增加铁调素合成, 进而抑制胃肠道铁吸收及利用^[22-23]。

因此CKD贫血患者应常规进行铁状态评估。若有绝对或相对铁缺乏时, 应仔细寻找铁缺乏原因, 并根据患者的铁状态及时按需补铁。有效的铁剂补充, 可以改善贫血, 减少ESAs剂量, 甚至有些轻度贫血患者不使用ESAs也能改善^[18]。

(一) 铁状态的评价指标

临床上常用血清铁蛋白(SF)作为铁储存状态指标, 转铁蛋白饱和度(TSAT)作为铁利用状态指标。需要注意的是, SF及TSAT的特异性均差, 其检验结果受炎症、营养不良等多种因素影响, 因此对其检验结果一定要正确判读, 必要时辅以血清高敏C反应蛋白(hsCRP)及营养不良指标检验来综合判断^[24]。

有条件的单位还可以进行低色素红细胞百分比(正常值<6%)及网织红细胞血红蛋白含量(正常值为>29pg/cell)检验, 来作为铁利用状态的评价指标^[25]。

(二) 铁状态评估频率

ND-CKD患者至少每3个月监测铁状态1次; PD-CKD患者至少每3个月监测铁状态1次; HD-CKD患者至少每1~3个月监测铁状态1次^[25]。

当出现以下情况时需要增加铁状态的监测频率, 以决定是否开始、继续或停止铁剂治疗: 开始ESAs治疗时、调整ESAs剂量时、有出血存在时、静脉铁剂治疗后监测疗效时、有其他导致铁状态改变的情况如合并炎症时^[15]。

需要注意的是, 凡使用静脉铁剂的患者, 必须在停用静脉铁剂1周后, 才能取血做上述铁状态指标检测, 否则

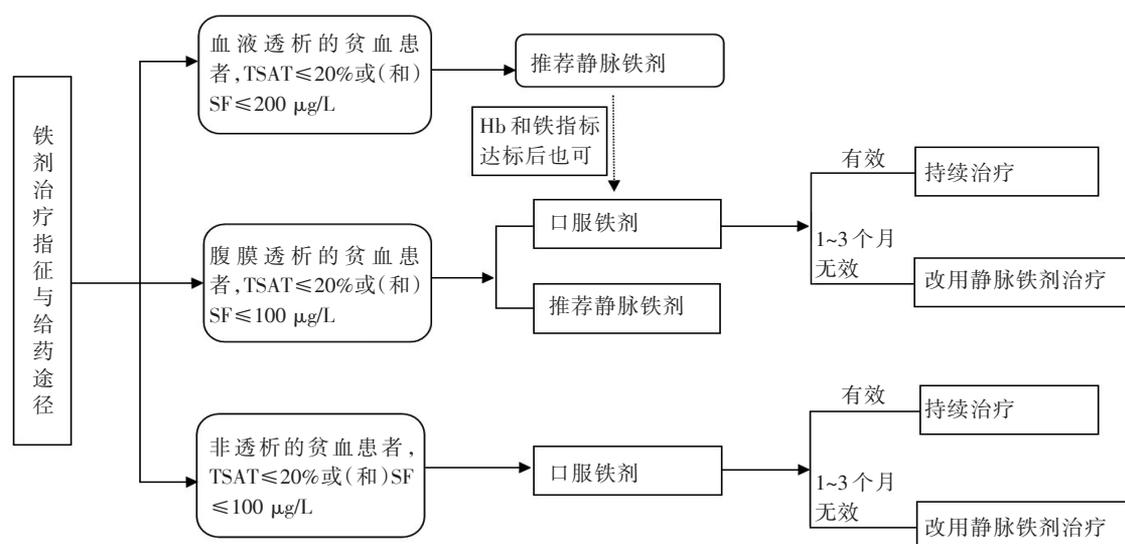


图2 铁剂治疗指征与给药途径

检验结果将受用药影响而失准^[24]。

(三) 铁剂的治疗指征与用药途径 (见图2)^[26]

1. 对 ND-CKD 贫血患者, 转铁蛋白饱和度 (TSAT) $\leq 20\%$ 或 (和) 铁蛋白 $\leq 100 \mu\text{g/L}$ 时需要补铁。可尝试进行为期 1~3 个月的口服铁剂治疗, 若无效或不耐受可以改用静脉铁剂治疗。

非透析患者的补铁途径取决于铁缺乏/贫血的严重程度、静脉通道的建立、口服补铁的治疗反应、口服铁剂或静脉铁剂的治疗耐受性以及患者依从度等。

2. 对 PD-CKD 贫血患者, 转铁蛋白饱和度 (TSAT) $\leq 20\%$ 或 (和) 铁蛋白 $\leq 100 \mu\text{g/L}$ 时需要补铁。虽可先口服铁剂, 但其疗效不如静脉铁剂治疗。为此, 若非保留静脉通路备血液透析用, 则推荐直接用静脉铁剂治疗。

3. 对 HD-CKD 贫血患者, 转铁蛋白饱和度 (TSAT) $\leq 20\%$ 或 (和) 铁蛋白 $\leq 200 \mu\text{g/L}$ 时需要补铁。推荐使用静脉铁剂治疗。

(四) 铁剂的用法及用量

补铁治疗分为初始治疗阶段和维持治疗阶段。

1. 铁剂治疗的目标值范围: ND-CKD 和 PD-CKD 患者的目标值范围: $20\% < \text{TSAT} < 50\%$, 且 $100 \mu\text{g/L} < \text{血清铁蛋白} < 500 \mu\text{g/L}$ 。HD-CKD 患者的目标值范围: $20\% < \text{TSAT} < 50\%$, 且 $200 \mu\text{g/L} < \text{血清铁蛋白} < 500 \mu\text{g/L}$ 。

2. 口服补铁: 每日应予元素铁 200 mg, 1~3 个月后评价铁状态。

3. 静脉补铁: (1) 初始治疗阶段: 一个疗程的蔗糖铁或右旋糖酐铁的剂量常为 1000 mg (如 100 mg/次, 每周 3 次)。一个疗程完成后, 铁状态尚未达标, 可以再重复治疗一个疗程^[15]。(2) 维持治疗阶段: 当铁状态达标后, 给予的剂量和时间间隔应根据患者铁状态、对铁剂的反应、血红蛋白水平、ESAs 用量、对 ESAs 的反应及近期并发症等

情况调整, 每周平均需要蔗糖铁或右旋糖酐铁量约为 50 mg^[25]。

(五) 铁剂治疗注意事项

1. 初次使用静脉铁剂治疗时, 必须按照产品说明书先做过敏试验, 无过敏反应患者才可应用。静脉铁剂输注应缓慢。首次输注后要严密观察患者 1 h。

2. 要备好复苏急救药品; 医护人员要受过专业培训, 能及时判断及处理严重不良反应。

3. 有全身活动性感染及严重肝病时, 应禁用静脉铁剂治疗。

4. 补充静脉铁剂应防止铁过载, 它可导致内脏含铁血黄素沉积^[27-28]。

五、红细胞生成刺激剂 (ESAs) 治疗

(一) 治疗前准备

1. 接受 ESAs 治疗前, 应认真权衡利弊 (因减少输血和缓解贫血相关症状带来的利与不良反应造成的弊)。

2. 接受 ESAs 治疗之前, 应处理好各种导致贫血的可逆性因素 (包括铁缺乏和炎症状态等)。

3. 对于既往有卒中史的患者, 或 CKD 合并活动性恶性肿瘤的患者, 尤其以治愈肿瘤作为治疗目标者, 应谨慎应用 ESAs。

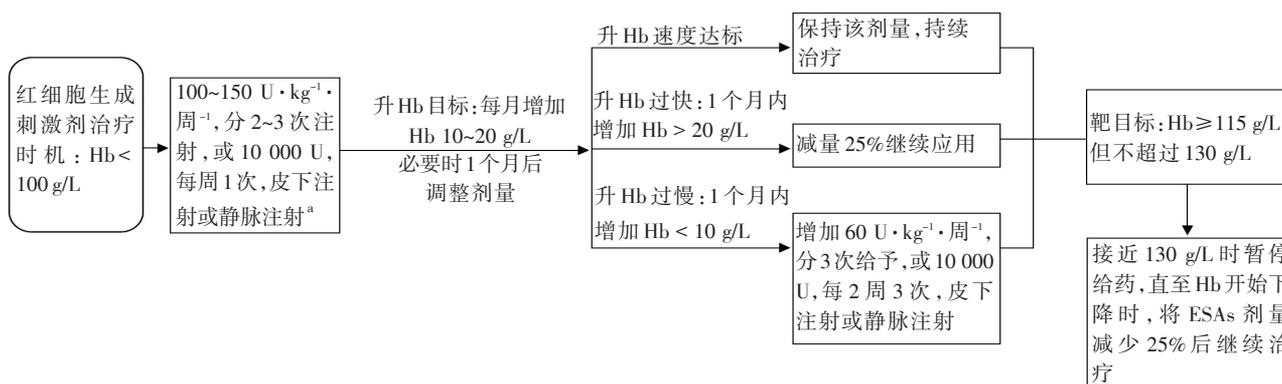
(二) 治疗时机^[15]

1. ND-CKD 患者: 应在 $\text{Hb} < 100 \text{g/L}$ 时启动 ESAs 治疗。

2. PD-CKD 和 HD-CKD 患者: 由于透析患者 Hb 下降速度比非透析患者快, 为避免其 Hb 低于 90 g/L, 应在 $\text{Hb} < 100 \text{g/L}$ 即启动 ESAs 治疗。

(三) 治疗靶目标

1. Hb 治疗目标值为 $\geq 115 \text{g/L}$, 但不推荐 $> 130 \text{g/L}$ ^[14-15]。



注:a:可根据实际情况采用不同频次的治疗方案,例如 10 000 U, qw; 5000 U, biw 或 3000 U, tiw

图3 红细胞生成刺激剂(ESAs)治疗

2. 依据患者年龄、透析方式及透析时间长短、ESAs 治疗时间长短以及是否并发其他疾病等情况,靶目标值可适当地进行个体化调整(常为 110 ~ 120 g/L)。

(四) ESAs 初始剂量及用量调整(见图 3)

1. 推荐根据患者的 Hb 水平、体重、临床情况、ESAs 类型以及给药途径决定 ESAs 初始用药剂量。对于 CKD 透析和非透析患者,重组人红细胞生成素的初始剂量建议为 100 ~ 150 U · kg⁻¹ · 周⁻¹,分 2 ~ 3 次注射,或 10 000 U,每周 1 次^[18],皮下或静脉给药(非血液透析患者一般皆用皮下注射)。

2. 初始 ESAs 治疗的目标是 Hb 每月增加 10 ~ 20 g/L,应避免 1 个月内 Hb 增幅超过 20 g/L。

3. ESAs 初始治疗期间应每月至少监测 Hb 水平 1 次。

4. 应根据患者的 Hb 水平、Hb 变化速度、目前 ESAs 的使用剂量、ESAs 治疗反应及临床情况等多种因素调整 ESAs 剂量。推荐 ESAs 治疗 1 个月后再调整剂量。

如果 Hb 升高未达目标值,可将红细胞生成素的剂量增加,每次增加 20 U/kg,每周 3 次^[15];或 10 000 U,每 2 周 3 次^[29]。如果 Hb 升高且接近 130 g/L 时,或在任意 4 周内 Hb 水平升高超过 20 g/L,应将剂量降低约 25%。

当 Hb 水平达到目标值范围时,应减少 ESAs 剂量,但不应完全停止给药。停止给予 ESAs,尤其是长时间停药,可能导致 Hb 持续降低,使 Hb 降低到目标范围以下。约 10% ~ 20% CKD 贫血患者对 ESAs 呈低反应。若治疗期间出现 ESAs 低反应性,其诊断和处理参见 ESAs 低反应性的原因及处理。

(五) 用药途径

1. 接受血液滤过或血液透析治疗的患者,建议采用静脉或皮下注射方式给药。与等效的静脉给药相比,皮下注射可以降低药物的用量。

2. 非透析患者和腹膜透析的患者居家治疗时,建议皮下注射给药。推荐采用预充式注射器注射,使用方便,并可减少污染^[30]。

(六) ESAs 低反应性概念及处理

1. ESAs 低反应性概念及类型:按照患者体重计算的适量 ESAs 治疗 1 个月后,Hb 水平与基线值相比无增加,将患者归类为初始 ESAs 治疗反应低下。稳定剂量的 ESAs 治疗后,为维持 Hb 稳定需要两次增加 ESAs 剂量且增加的剂量超过稳定剂量的 50%,则将患者归类为获得性 ESAs 反应低下。

2. ESAs 低反应性的原因:最常见原因为铁缺乏,其他原因包括合并炎性疾病、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、恶性肿瘤、营养不良、溶血、透析不充分、应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、脾功能亢进、rHuEPO 抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)等情况。

3. ESAs 低反应性的处理:(1)评估患者 ESAs 低反应性的类型,针对 ESAs 低反应性的特定原因进行治疗;(2)对纠正原发病因后仍存在 ESAs 低反应性的患者,建议采用个体化方案进行治疗,并评估 Hb 下降、继续 ESAs 治疗和输血治疗的风险;(3)对初始和获得性治疗反应低下患者,最大剂量不应高于初始剂量或稳定剂量(基于体重计算)的 2 倍。

(七) 不良反应^[31]

1. 高血压:所有 CKD 患者都应监测血压,尤其是初始接受 rHuEPO 治疗时。出现高血压可以服用降压药物控制,一般不需因高血压而中断或停止 rHuEPO 治疗,除非出现难以控制的高血压。

2. 癫痫:应用 rHuEPO 治疗的患者,不需担心癫痫发作或担心癫痫发作频率改变而限制患者活动。癫痫病史不是 rHuEPO 治疗禁忌证。当患者伴有不可控制的高血压或体重增加过多时,应防止治疗过程中的癫痫发作。

3. 透析通路血栓:使用 rHuEPO 后,随红细胞生成增多,血细胞比容增高,血液粘度增加,可能增加血栓形成风险。但是使用 rHuEPO 的血液透析患者,不论其血管通

路是自体内瘘还是人造血管,不需增加对血管通路的检测,亦不需增加肝素用量。

4. 肌痛及输液样反应:通常发生在应用 rHuEPO 1~2 h 后,出现肌痛、骨骼疼痛、低热、出汗等症状,可持续 12 h,2 周后可自行消失。症状较重者可给予非类固醇类抗炎药治疗。

5. rHuEPO 抗体介导纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA):PRCA 的主要表现为进行性严重贫血(Hb 常以每周 5~10 g/L 的速度下降),伴网织红细胞显著减少或缺如(绝对计数常小于 10 000/ μ l);外周血的血小板和白细胞计数正常;骨髓幼红细胞系列显著减少,甚至完全缺乏,粒细胞和巨核细胞系列增生正常;血清 rHuEPO 抗体检测阳性。疑似或确诊时应停用任何种类的红细胞生成素制剂,可试用免疫抑制剂、雄激素、大剂量静脉丙种球蛋白治疗,必要时输血,最有效的治疗是肾移植。

6. 其他并发症:偶有引起高血钾的报道(发生率小于 1%);有促肿瘤进展或复发的风险。

六、输血治疗

1. 输血原则:(1)对于肾性贫血治疗,在病情允许的情况下应尽量避免输注红细胞,减少输血反应的风险。(2)适合器官移植的患者,在病情允许的情况下应避免输注红细胞,以减少发生同种致敏的风险。

2. 适应证及注意事项:红细胞成分输血的指征应遵循输血法并参考患者具体情况来定,包括:已出现贫血相关症状及体征的严重贫血者,如急性失血致血流动力学不稳定者;手术失血需要补充血容量者;伴慢性失血的 ESAs 不敏感患者。红细胞成分输血时应遵从以下原则:(1)确定贫血的性质及纠正的可能性,使可纠正的贫血得到相应的治疗;(2)确定通过红细胞成分输血可以减轻相应症状及体征,如果输注红细胞不能逆转症状及体征,则不要输血。

慢性贫血治疗时,需要权衡红细胞成分输血治疗和 ESAs 治疗的利弊,出现下列情况时可进行红细胞成分输血治疗:(1)ESAs 治疗无效(如血红蛋白病、骨髓衰竭、ESAs 耐药);(2)ESAs 治疗的风险超过其治疗获益(如既往或现在患有恶性肿瘤,既往有卒中史);(3)不能仅根据 Hb 的变化来判断非急性贫血 CKD 患者是否需要输血治疗,而应根据贫血所导致的症状来判断。

注意事项:Hb \geq 100 g/L 时,不推荐输血;患者 Hb < 70 g/L,血容量基本正常或低血容量已被纠正,需要提高血液携氧能力时应考虑输血;因红细胞破坏过多、丢失或生成障碍引起的慢性贫血,Hb < 60 g/L,并伴有缺氧症状时可考虑输血;患者不能耐受贫血所带来的心肌缺氧或心功能衰竭,安静时心率 > 100 次/min,活动后心率 > 120 次/min 或出现奔马律时可考虑输血;高危患者(年龄 > 65

岁,合并心血管或呼吸道疾病患者)对贫血耐受性差,Hb < 80 g/L 时可考虑输血;紧急情况下,当输注红细胞的利大于弊时,可考虑输注红细胞治疗。这些情况包括:需要快速纠正贫血来稳定患者全身情况时(如急性出血、不稳定性冠心病);术前需要快速纠正 Hb 水平时。

3. 输血相关风险:包括溶血反应、发热反应、过敏反应、急性肺损伤、枸橼酸盐中毒和高钾血症、移植物抗宿主病、病毒传播和血液污染等。因此我们提倡在衡量输血与其他贫血治疗方式的利弊之后,谨慎选择输血。

中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组

专家组组长:余学清、谌贻璞

专家组成员(按姓名拼音字母顺序排序):蔡广研、陈江华、陈孟华、陈晓农、丁小强、付平、胡昭、李文歌、李雪梅、李英、李赞、廖蕴华、林洪丽、刘必成、刘健、刘文虎、刘章锁、娄探奇、万建新、王莉、王力宁、王荣、徐钢、查艳、赵景宏、赵明辉、周巧玲

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.
- [2] Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(24): e3872. DOI: 10.1097/MD.0000000000003872.
- [3] Zhou QG, Jiang JP, Wu SJ, et al. Current pattern of Chinese dialysis units: a cohort study in a representative sample of units [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(19): 3434-3439.
- [4] Zuo L, Wang M, Hou F, et al. Anemia Management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. Blood Purif, 2016, 42(1): 33-43. DOI: 10.1159/000442741.
- [5] Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11): 3403 - 3410. DOI: 10.1681/ASN.2005030226.
- [6] Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin[J]. Am J Kidney Dis, 1999, 34(1): 125-134. DOI: 10.1053/AJKD03400125.
- [7] Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, et al. Anaemia and early phase cardiovascular events on haemodialysis[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20 Suppl 4: 1-6. DOI: 10.1111/nep.12642.
- [8] 孟磊, 丁文惠, 史力斌, 等. 慢性肾脏病患者发生心血管事

- 件危险因素的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(1): 53-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2009.01.011.
- [9] Portolés J, Gorriz JL, Rubio E, et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 2. DOI: 10.1186/1471-2369-14-2.
- [10] 林攀, 刘中华, 邹建洲, 等. 上海市透析患者贫血治疗现状调查[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2011, 20(4): 332-337. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2011.04.006.
- [11] 何琴, 蔡宏, 张伟明, 等. 维持性血液透析患者贫血状况与预后的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(2): 110-117. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.02.006.
- [12] Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, (1): CD003266. DOI: 10.1002/14651858.CD003266.pub3.
- [13] Toblli JE, Di GF, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron[J]. Heart Lung Circ, 2015, 24(7): 686 - 695. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.12.161.
- [14] Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be[J]. Nephron, 2015, 131(3): 202 - 209. DOI: 10.1159/000440849.
- [15] KDIGO Clinical Practice Guideline Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2: 279-335.
- [16] Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al. Impacts of recombinant human erythropoietin treatment during predialysis periods on the progression of chronic kidney disease in a large - scale cohort study (Co-JET study)[J]. Ther Apher Dial, 2014, 18(2): 140-148. DOI: 10.1111/1744-9987.12066.
- [17] Tsuruya K, Yoshida H, Suehiro T, et al. Erythropoiesis - stimulating agent slows the progression of chronic kidney disease: a possibility of a direct action of erythropoietin[J]. Ren Fail, 2016, 38(3): 390 - 396. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1136874.
- [18] 中国医师协会肾内科医师分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014 修订版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(9): 712-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2014.09.015.
- [19] Macginley R, Walker R, Irving M. KHA - CARI Guideline: use of iron in chronic kidney disease patients[J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18(12): 747-749. DOI: 10.1111/nep.12139.
- [20] Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(2): 504-510.
- [21] Bahrainwala J, Berns JS. Diagnosis of Iron - Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease[J]. Semin Nephrol, 2016, 36(2): 94-98. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.002.
- [22] Babbitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10): 1631 - 1634. DOI: 10.1681/ASN.2011111078.
- [23] Łukaszyk E, Łukaszyk M, Koc - Żórawska E, et al. Iron Status and Inflammation in Early Stages of Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2015, 40(4): 366-373. DOI: 10.1159/000368512.
- [24] 谌贻璞. 肾性贫血患者铁状态检测指标的评估判读及其应用[J]. 中国实用内科杂志, 2012, (12): 897-899.
- [25] Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(4): 548 - 558. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.11.012.
- [26] KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5 Suppl 3): S11-S145. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.03.010.
- [27] Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2016, 89(1): 28 - 39. DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.002.
- [28] Vaziri ND. Safety Issues in Iron Treatment in CKD[J]. Semin Nephrol, 2016, 36(2): 112 - 118. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.005.
- [29] United States Renal Data System: 2016 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States, 2016 Volume 2[EB/OL][2018-11-05]. <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>
- [30] Makwana S, Basu B, Makasana Y, et al. Prefilled syringes: An innovation in parenteral packaging[J]. Int J Pharm Investig, 2011, 1(4): 200-206. DOI: 10.4103/2230-973X.93004.
- [31] Del VL, Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis - stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(8): 1021 - 1030. DOI: 10.1080/14740338.2016.1182494.

(收稿日期: 2018-10-09)

(本文编辑: 杨克魁)