

肾性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2014 修订版)

2014-09-30 15:10 来源：中华肾脏病杂志

作者：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

贫血不仅在慢性肾脏病（CKD）人群中发病率高，而且贫血的发生率随肾功能的下降逐渐增加，当 CKD 患者进入第 5 期时贫血已非常普遍。国内一项对肾脏科门诊和住院 CKD 患者贫血状况的调研显示，CKD1-5 期患者贫血患病率依次为：22.0%、37.0%、45.4%、85.1% 和 98.2%。透析与非透析 CKD 患者贫血患病率分别为 98.2% 和 52.0%。

贫血对患者的长期存活及生存质量均有重要影响。一项针对血液透析（HD）患者的肾性贫血与生存质量关系的对照研究结果显示，HD 患者在生理机能、身体疼痛、总体健康、精神健康等与生存质量相关的指标均表现出较低水平，且随着贫血程度的加重而降低，导致生存率的明显下降。

对于血液透析患者而言，及时纠正血红蛋白水平，可使患者生存质量和生理功能得到显著改善，并缩短住院时间、减少并发症。因此，纠正 CKD 患者的贫血具有重要临床意义。包括中国在内的多个国家或地区及国际组织都曾发布过肾性贫血治疗的专家共识或临床指南，对肾性贫血的评估和管理提出了许多有益的建议。

近年来，肾性贫血相关的循证医学证据逐渐增多，新型药物的问世使得肾性贫血的临床诊治得到改善。为了适应我国临床诊疗的发展变化，规范肾性贫血管理，根据中国患者的实际情况，借鉴国际指南，制定出一个符合我国 CKD 患者的肾性贫血临床诊断和治疗的专家共识很有必要。

为此，中国医师协会肾脏内科医师分会于 2014 年 5 月启动了肾性贫血诊断和治疗的专家共识修订工作，旨在为我国 CKD 患者贫血的规范化诊断和治疗提供指导性建议。

一、慢性肾脏病患者贫血的诊断和评估

1. 肾性贫血的定义

肾性贫血是指由各类肾脏疾病造成促红细胞生成素（EPO）的相对或者绝对不足导致的贫血，以及尿毒症患者血浆中的一些毒性物质通过干扰红细胞的生成和代谢而导致的贫血。

贫血的诊断标准：依据 WHO 推荐，海平面水平地区，年龄 ≥ 15 岁，男性血红蛋白 < 130 g/L，成年非妊娠女性血红蛋白 < 120 g/L，成年妊娠女性 < 110 g/L，可诊断为贫血。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。

2. 评估贫血的频率

(1) 凡临床症状、体征或其他医学指标提示贫血时应及时测量血红蛋白。

(2) 对无贫血病史、未使用促红细胞生成素治疗的患者:CKD1-3 期,至少每年测量血红蛋白 1 次;CKD4-5 期,未开始接受透析治疗者,至少每 6 个月测量血红蛋白 1 次;CKD 5 期和透析患者,至少每 3 个月测量血红蛋白 1 次。

(3) 对有贫血病史、无论是否使用促红细胞生成素治疗的患者:CKD3-5 期未接受透析和 CKD 5 期接受腹膜透析治疗的患者,至少每 3 个月测量血红蛋白 1 次;CKD 5 期接受血液透析的患者至少每月测量血红蛋白 1 次。

3. 评估肾性贫血的实验室指标

(1) 全血细胞计数 (CBC):包括血红蛋白浓度、红细胞指标【包括平均红细胞体积 (MCV)、平均红细胞血红蛋白量 (MCH)、平均血红蛋白浓度 (MCHC)】、白细胞计数和分类、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,可进行维生素 B12、叶酸、骨髓穿刺、粪便隐血等项目的检查。

贫血的诊断主要依靠血红蛋白检测,但需要结合其他指标以评估贫血的严重程度,并与其他疾病引起的贫血进行鉴别诊断。

二、铁剂治疗

铁 是合成血红蛋白的基本原料。流行病学及临床试验结果证实:CKD 贫血患者中常常存在一定程度的铁缺乏。铁缺乏是导致红细胞生成刺激剂 (ESAs) 治疗反应差的主要原因。有效的铁剂补充,可以改善贫血,减少 ESAs 的剂量,有些患者不使用 ESAs 也能改善贫血。

CKD 贫血患者应常规进行铁状态的评价,寻找导致铁缺乏的原因,并根据患者的铁储备状态予以相应的铁剂补充。血液透析患者存在透析管路失血、频繁采血等因素导致铁丢失,某些药物以及炎症状态会影响铁的吸收,均应予以评估和纠正。

1. 铁状态的评价及监测频率

(1) 常规使用血清铁蛋白 (SF) 和转铁蛋白饱和度 (TSAT) 作为铁状态的评价指标。有条件的单位可用网织红细胞血红蛋白含量作为血液透析患者铁状态的评价指标,目标值 > 29 pg/cell。

(2) 接受稳定 ESAs 治疗的 CKD 患者、未接受 ESAs 治疗的 CKD 3-5 期非透析患者以及未接受 ESAs 治疗的维持性血液透析患者,应每 3 个月监测铁状态 1 次。

(3) 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,如合并炎症感染未控制时。

2. 铁剂治疗指征

(1) 对于未接受铁剂或 ESAs 治疗的成年 CKD 贫血患者,转铁蛋白饱和度 (TSAT) $\leq 30\%$ 且铁蛋白 ≤ 500 ug/L, 则推荐尝试使用静脉铁剂治疗。在 CKD 非透析患者中, 或可尝试进行为期 1-3 个月的口服铁剂治疗, 若无效可以改用静脉铁剂治疗。

(2) 对于已接受 ESAs 治疗但尚未接受铁剂治疗的成年 CKD 贫血患者, 若需要提高血红蛋白水平或希望减少 ESAs 剂量, 且转铁蛋白饱和度 (TSAT) $\leq 30\%$ 、铁蛋白 ≤ 500 ug/L, 则推荐尝试使用静脉铁剂治疗。在 CKD 非透析患者中, 或可尝试进行为期 1-3 个月的口服铁剂治疗, 若无效可以改用静脉铁剂治疗。

(3) SF > 500 ug/L 原则上不常规应用静脉补铁治疗, 若排除了急性期炎症, 高剂量 ESAs 仍不能改善贫血时, 可试用铁剂治疗。

3. 铁剂的用法和剂量

(1) 非透析患者及腹膜透析患者可先试用口服途径补铁, 或根据铁缺乏状态直接应用静脉铁剂治疗。

(2) 血液透析患者应优先选择静脉途径补铁。

(3) 口服补铁: 剂量为 200 mg/d, 1-3 个月后再次评价铁状态, 如果铁状态、血红蛋白没有达到目标值 (每周 ESAs 100-150 IU/kg 体质量治疗条件下), 或口服铁剂不能耐受者, 推荐改用静脉途径补铁。

(4) 静脉补铁: ①血液透析患者应常规采用静脉补铁。1 个疗程剂量常为 1000 mg, 一个疗程完成后, 仍血清铁蛋白 ≤ 500 ug/L 和 TSAT $\leq 30\%$, 可以再重复治疗一个疗程。②静脉途径铁剂维持性治疗: 当铁状态达标后, 应用铁剂的剂量和时间间隔应根据患者对铁剂的反应、铁状态、血红蛋白水平、ESAs 用量、ESAs 反应及近期并发症等情况调整, 推荐 100 mg 每 1-2 周 1 次。

(5) 如果患者 TSAT $\geq 50\%$ 和 (或) 血清铁蛋白 ≥ 800 ug/L, 应停止静脉补铁 3 个月, 随后重复检测铁指标以决定静脉补铁是否恢复。当 TSAT 和血清铁蛋白分别降至 $\leq 50\%$ 和 ≤ 800 ug/L 时, 可考虑恢复静脉补铁, 但每周剂量需减少 1/3 - 1/2。

4. 铁剂治疗注意事项

(1) 给予初始剂量静脉铁剂治疗时, 输注 60 min 内应对患者进行监护, 需配有复苏设备及药物, 有受过专业培训的医护人员对其严重不良反应进行评估。

(2) 有全身活动性感染时, 禁用静脉铁剂治疗。

三、红细胞生成刺激剂 (ESAs) 治疗

1. 治疗前准备

- (1) 接受 ESAs 治疗前，应权衡因减少输血和缓解贫血相关症状带来的利与弊。
- (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 CKD 合并活动性恶性肿瘤患者，应用 ESAs 治疗时应提高警惕，尤其是以治愈为目的的活动性恶性肿瘤患者及既往有卒中史的患者。

2. 治疗时机

- (1) 血红蛋白 <100 g/L 的非透析成人 CKD 患者，根据血红蛋白水平下降程度、前期铁剂治疗反应、输血风险、ESAs 治疗风险及是否存在贫血相关症状，个体化权衡和决策是否应用 ESAs。
- (2) 由于成人透析患者血红蛋白下降速度比非透析患者快，建议血红蛋白 <100 g/L 时即开始 ESAs 治疗。
- (3) 血红蛋白 >100 g/L 的部分肾性贫血患者可以个体化使用 ESAs 治疗以改善部分患者的生活质量。

3. 治疗靶目标

- (1) 血红蛋白 ≥ 110 g/L，但不推荐 >130 g/L 以上；
- (2) 依据患者年龄、透析方式、透析时间、ESAs 治疗时间长短、生理需求以及是否并发其他心血管疾病等状况进行药物剂量的调整。

4. ESAs 初始剂量及用量调整

- (1) 推荐根据患者的血红蛋白水平、体质量、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，重组人促红细胞生成素的初始剂量建议为 $50 - 100$ IU/kg 每周 3 次或 $10\,000$ IU 每周 1 次，皮下或静脉给药。
- (2) 初始 ESAs 治疗的目标是血红蛋白每月增加 $10 - 20$ g/L，应避免 1 个月内血红蛋白增幅超过 20 g/L。
- (3) ESAs 初始治疗期间应每月至少监测血红蛋白水平 1 次；维持治疗期间，CKD 非透析患者每 3 个月至少监测血红蛋白 1 次，CKD 5 期透析患者每月至少监测血红蛋白 1 次。
- (4) 应根据患者的血红蛋白水平、血红蛋白变化速度、目前 ESAs 的使用剂量以及临床情况等多种因素调整 ESAs 剂量。推荐在 ESAs 治疗 1 个月后再调整剂量。

如血红蛋白升高未达目标值，可将促红细胞生成素的剂量增加，每次 20 IU/kg，每周 3 次；或 $10\,000$ IU，每 2 周 3 次。血红蛋白升高且接近 130 g/L 时，应将剂量降低约 25%。

如血红蛋白持续升高，应暂停给药直到血红蛋白开始下降，然后将剂量降低约 25% 后重新开始给药，或者在考虑停止给药前，于更短的时间间隔（例如每周 1 次）内再次重复检测

血红蛋白，对血红蛋白的进一步升高进行评估，尤其是网织红细胞计数及其变化方向。如果在任意 2 周内血红蛋白水平升高超过 10 g/L，应将剂量降低约 25%。

需要注意的是，已经达标的血红蛋白值很容易超过或低于理想范围，因此需要进行剂量调整。调整 ESAs 剂量的频率应该根据 ESAs 起始治疗期间血红蛋白的上升速度、ESAs 维持治疗期间血红蛋白的稳定性情况以及血红蛋白的监测频率来决定。

当需要下调血红蛋白水平时，应减少 ESAs 剂量，但没必要停止给药。停止给予 ESAs，尤其是长时间停药，可能导致血红蛋白持续降低，使血红蛋白降低到目标范围以下。严重感染或手术后等疾病状态可明显改变患者对 ESAs 的反应。当贫血严重或 ESAs 反应性严重降低时，应给予输血而不是继续给予 ESAs 或增加 ESAs 剂量。

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。

5. 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，皮下注射可以减少药物的用量。

(2) 非透析患者和腹膜透析患者建议采用皮下注射途径给药。

6. ESAs 低反应性原因及处理

按照患者体质量计算的适量 ESAs 治疗 1 个月后，血红蛋白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，为维持血红蛋白稳定需要两次增加 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。

ESAs 低反应性最常见的原因是铁缺乏，其他原因包括合并炎性疾病、慢性失血、甲状腺功能亢进、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、应用 ACEI/ARB 和免疫抑制剂、脾功能亢进、红细胞生成素抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）等情况。

(1) 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对纠正原发病后仍存在 ESAs 治疗低反应性的患者，建议采用个体化方案进行治疗，并评估血红蛋白下降、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（基于体质量计算）的 2 倍。

(2) 重组人促红细胞生成素抗体介导的 PRCA 的处理：

① 诊断：重组人促红细胞生成素治疗超过 8 周并出现下述情况，应怀疑 PRCA 的可能：血红蛋白以每周 5 — 10 g/L 的速度快速下降；需要输注红细胞才可维持血红蛋白水平；血小板和白细胞计数正常，且网织红细胞绝对计数小于 10 000/uL。确诊必须有重组人促红细胞生成素抗体检测阳性的证据，以及骨髓象检查结果的支持（有严重的红系增生障碍）。

②治疗：因为抗体存在交叉作用且继续接触可能导致过敏反应，为谨慎起见，凡疑似或确诊的患者均应停用任何促红细胞生成素制剂。可应用免疫抑制剂、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。

7. 不良反应

(1) 高血压：所有 CKD 患者都应监测血压，尤其是初始接受促红细胞生成素治疗时。对于使用促红细胞生成素的 CKD 贫血患者，轻度的血压升高应当看作是改善贫血所产生的反应而非副作用，一般无须因高血压而停止或中断促红细胞生成素的治疗，除非是难以控制的高血压。

(2) 癫痫：应用促红细胞生成素治疗的患者，无须担心癫痫发作或癫痫发作频率的改变而限制患者的活动。癫痫病史不是促红细胞生成素的治疗禁忌证。当患者伴有不可控制的高血压或体质量增加过多时，应防止治疗过程中的癫痫发作。

(3) 透析通路血栓：使用促红细胞生成素的血液透析患者，不论其血管通路是自体内瘘还是人造血管，无须增加对血管通路的检测，亦无须增加肝素用量。

(4) 高钾血症：促红细胞生成素治疗使红细胞比容增加、有效血浆容量减少；透析不充分等原因可使血钾升高（语义层次不清楚）；促红细胞生成素治疗能促进食欲，食量增加摄钾亦增加。但临床上高血钾的发生率 < 1%，故无须加强监测。

(5) 肌痛及输液样反应：通常发生在应用促红细胞生成素 1-2h 后，表现为肌痛、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并减慢促红细胞生成素的输注速度。

(6) 高钙血症：尽管促红细胞生成素使钙离子细胞内流增加，但一般不会引起血钙波动。因此在促红细胞生成素治疗过程中，不必过于频繁地监测血钙水平。

(7) 其他并发症：有报道显示，促红细胞生成素治疗可导致内膜增生和随后的血管狭窄、深静脉血栓、皮疹、心悸、过敏反应、虹膜炎样反应、脱发等症状，但发生率很低。另一项回顾性纵向队列研究结果显示，随着促红细胞生成素剂量的增加，CKD 患者的全因死亡率、心血管疾病病死率以及住院率均随之上升。

四、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及患者的具体情况，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：①ESAs 治疗无效（如血红蛋白病、骨髓衰竭、ESAs 耐药）；②ESAs 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不能仅根据血红蛋白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：血红蛋白 ≥ 100 g/L 时，不推荐输血；患者血红蛋白 < 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，血红蛋白 < 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，合并心血管和（或）呼吸道疾病患者】对贫血耐受性差，血红蛋白 < 80 g/L 时可考虑输血治疗；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）；术前需要快速纠正血红蛋白水平时。

3. 输血相关风险

(1) 溶血反应：输血期间或输血后发生供血者或受血者的红细胞（通常为前者）溶解现象。这是由于 ABO/Rh 血型或血浆的不相容性，输入已溶或易碎的红细胞，或注射非等渗溶液所造成的。发病通常急骤，可在输血开始 1h 左右发生。

仔细核查相容性试验结果，确认血液成分和受血者准确无误是避免溶血反应的关键。若怀疑发生溶血反应，必须立刻停止输血，接受支持治疗。

(2) 发热反应：在多次输血或妊娠后会产生抗白细胞 HLA 抗体。此类患者再接受输血时，HLA 抗体与输入的白细胞反应，表现为输血期间或输血后短期内出现发热反应。若使用其他方法确认相配的血液输血再次出现症状，则以后输血时须滤去白细胞。治疗主要为对症治疗。

(3) 过敏反应：通常由于供血者血浆中的过敏源而导致，较少由于过敏性供血者的抗体引起。有过敏史和过敏性输血反应病史的患者，输血前或开始输血时可预防性给予抗组胺制剂（不能与血液混合）。若发生过敏反应，应立刻停止输血。轻度反应通常使用抗组胺药物即可控制，输血可重新开始。

严重的过敏反应需要注射肾上腺素，少数情况下需要皮质类固醇治疗。

(4) 急性肺损伤：输血相关的急性肺损伤是严重威胁患者生命的并发症。由于供血者血浆中的抗血细胞抗体在肺部凝集受血者白细胞，并使其脱颗粒引发。一般支持治疗可使之恢复，不需长期治疗。

(5) 枸橼酸盐中毒和高钾血症：患者体温过低时可加重枸橼酸盐中毒，肝功能不全的患者可能改变枸橼酸盐代谢的能力。CKD 患者若使用贮存 1 周以上的血液易发生高钾血症。输血期间发生的机械性溶血也可使血钾增高。

(6) 移植物抗宿主病：移植物抗宿主病通常发生在骨髓移植的情况下，是将有免疫能力的淋巴细胞，移植给了免疫抑制的患者引起的。但在输血时，血液成分中含有少量活淋巴细胞，其经自发增殖后也可在免疫功能受抑制的受血者中发生移植物抗宿主病。

预防方法是对所有准备输给这些患者的血液制品均进行辐射。当输 HLA 相容性血液成分时，亦需除去干细胞。

(7) 疾病传播和血液污染：指由于供者血液检查不严格或存在某些未列入常规检测的致病微生物，或血液在采集、存储和使用过程中受到污染，受体输注被污染的血源后导致的相应疾病传播和（或）感染。常见输血途径传播的疾病包括乙型肝炎、HIV 感染、丙型肝炎等。主要预防措施是严格规范整个血液采集、保存和使用全过程。

文章摘自《中华肾脏病杂志》2014 年 9 月第 30 卷第 9 期 P712-715

文章作者：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