

肾性贫血诊断与治疗中国专家共识

肾性贫血诊断和治疗共识中国专家组

贫血在慢性肾脏病(CKD)人群中发病率高,对患者的长期存活及生存质量有重要影响,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在逐步完善,新型药物的不断问世,肾性贫血的临床诊治得到不断的改善。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 2012 年 12 月启动了肾性贫血诊断和治疗的专家共识制订工作,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、CKD 贫血的定义和评估

贫血的诊断标准:按照 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,可诊断贫血。在诊断 CKD 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、未使用红细胞生成素治疗的患者:CKD 1~3 期,每 6 个月至少测量血红蛋白 1 次;CKD 4~5 期,未开始接受透析治疗者,每 3~6 个月至少测量血红蛋白 1 次;CKD 5 期和透析患者,每 1~3 个月至少测量血红蛋白 1 次。(3)有贫血病史、接受红细胞生成素治疗、透析或维持性透析治疗的初始阶段应增加测量频率;CKD 3~5 期接受红细胞生成素治疗,未接受透析和腹膜透析治疗的患者,每 3 个月至少检测 1 次;CKD 5 期接受血液透析的患者至少每月检测 1 次。

健康人群及 CKD 患者均存在血红蛋白变异性,即血红蛋白值在目标范围内上下波动。鉴于 CKD 患者的血红蛋白变异度更高,且血红蛋白变异性可能与不良事件相关,因此,血红蛋白的波动性对患者预后的潜在影响应引起临床医生的重视。

3. 评估贫血的实验室指标:(1)全血细胞计数:包括血红蛋白、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、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)病情需要时,可进行维生素 B12、叶酸、骨髓病理等项目的检查。

贫血的诊断主要依靠血红蛋白检测,但同时需要考量其他指标以评估贫血的严重程度,并与其他疾病引起的贫血进行鉴别诊断。若发现临床表现不符合 CKD 贫血,如三系降低、大细胞性贫血、网织红细胞异常增生,应考虑造血干细胞增殖分化障碍、巨幼红细胞贫血、溶血等其他疾病引起的贫血。可结合实验室检查进一步明确贫血原因,如维生素 B12、叶酸检测,骨髓病理检查等。

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(ESA)治疗反应差的主要原因。给予充足的铁补充,不仅可以改善贫血,还可减少 ESA 的使用剂量,甚至在未使用 ESA 的情况下也能改善贫血。因此,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。

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 $> 29 \text{ pg/cell}$ 。(2)接受稳定 ESA 治疗的 CKD 患者，每 3 个月至少监测铁状态 1 次。(3)未接受 ESA 治疗的 CKD 3-5 期非透析患者，每 3 个月监测铁状态 1 次，出现贫血时应首先进行铁状态的评价。(4)未接受 ESA 治疗的维持性血液透析患者，应每 3 个月监测铁状态 1 次。(5)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 ESA 治疗时；调整 ESA 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)在使用铁剂治疗前应对患者的铁状态进行评价，同时根据患者的临床状态（如有无出血、炎症反应等）、血红蛋白水平、ESA 使用情况等对患者的铁状态进行合理评估，以指导下一步的补铁治疗。(2)CKD 贫血患者如果出现以下情况应给予铁剂治疗：①SF 及 TSAT 水平处于绝对铁缺乏，即 $\text{TSAT} < 20\%$ ，非透析和腹膜透析患者 $\text{SF} < 100 \mu\text{g/L}$ ，血液透析患者 $\text{SF} < 200 \mu\text{g/L}$ 。②SF 在 $200 \sim 500 \mu\text{g/L}$ 间，和（或） $\text{TSAT} \leq 30\%$ 时，如果血红蛋白有望升高，ESA 用量有望降低，应给予补铁治疗。③原则上 $\text{SF} > 500 \mu\text{g/L}$ 不常规应用静脉补铁治疗，但当患者排除急性期炎症等情况，高剂量 ESA 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)血液透析患者起始应优先选择静脉途径补铁。(3)口服补铁剂量为 200 mg/d ，1-3 个月后再评价铁状态，如果铁状态、血红蛋白没有达到目标值（每周 ESA $100\sim 50 \text{ IU/kg}$ 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)静脉途径铁剂维持性治疗：给予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、ESA 用量、ESA 反应及近期并发症等情况调整。

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、ESA 治疗

1. 治疗前准备：(1)接受 ESA 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，即可能导致患者的发病风险（如卒中、血管通路功能不良和高血压等）。(2)接受 ESA 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)既往有卒中、恶性肿瘤等病史的 CKD 患者应慎用 ESA。

2. 治疗时机：(1)血红蛋白 $< 100 \text{ g/L}$ 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、ESA 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 ESA。(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 $< 100 \text{ g/L}$ 时即开始 ESA 治疗。(3)血红蛋白 $> 100 \text{ g/L}$ 的患者可以个体化使用 ESA 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 $> 110 \text{ g/L}$ ($\text{Hct} > 33\%$)，但不推荐 $> 130 \text{ g/L}$ 以上；(2)依据患者年龄、透析方式、透析时间、ESA 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. ESA 类型：第 1 代 ESA：即重组人红细胞生成素，是一种免疫学受生物学特性均与人体内源性红细胞生成素极其相似的唾液酸蛋白激素，半衰期短，每周需给药 1~3 次。皮下给药较静脉给药的半衰期长，所需剂量也较小。目前国内临床上常用的有重组人红细胞生成素 α [静脉注射半衰期 $(6.8 \pm 0.6) \text{ h}$] 和重组人红细胞生成素 β [静脉注射半衰期 $(8.8 \pm 0.5) \text{ h}$] 两种类型。两者均能有效使血红蛋白水平达标，但网织红细胞反应和使用剂量方面二者有所不同。

第 2 代 ESA：20 世纪 90 年代末，第 2 代 ESA 制剂达依泊汀仪面世。该药有两条与 N 端相连的糖基链，这种高度糖基化的结构使其在体内具有较高的代谢稳定性，其半衰期[静脉

注射(25.3 ± 2.2 h]可达到重组人红细胞生成素的3倍以上,延长了给药间隔,每周或每2周给药1次。

第3代ESA:持续性红细胞生成素受体激活剂(甲氧聚二醇重组人促红素注射液,CERA)为一种化学合成的持续性红细胞生成素受体激活剂,由于其独特的作用机制,相比目前临床应用的重组人红细胞生成素具有半衰期长(静脉或皮下注射半衰期约130h)、给药次数少等优势。在我国CKD透析患者中进行的临床试验结果证实,CERA每2周1次静脉给药可以有效、平稳地纠正贫血。对于已经接受红细胞生成素治疗的CKD透析贫血患者,CERA每4周给药1次可有效维持血红蛋白水平在目标范围内,且可能通过减少血红蛋白波动而使透析患者的长期预后获益。

5. ESA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、ESA类型以及给药途径决定ESA初始用药剂量。人类基因重组红细胞生成素d或红细胞生成素B的初始剂量建议为每周50~100 IU/kg体质量,皮下或静脉给药。CKD透析患者和CKD5期透析患者,CERA初始剂量建议为0.6 μ g/kg体质量,皮下或静脉给药,每两周1次;CKD非透析患者,初始剂量建议为1.2 μ g/kg体质量,皮下给药,每4周给药1次。有高血压病、心血管疾病、血管栓塞或癫痫病史的患者,初始治疗时剂量应更低。(2)初始ESA治疗的目标是血红蛋白每月增加10~20 g/L,应避免4周内血红蛋白增幅超过20 g/L。(3)ESA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,CKD5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ESA的使用剂量以及临床情况等多种因素调整ESA剂量。推荐在ESA治疗4周后再调整剂量,ESA剂量调整的最小间隔时间为2周。

如血红蛋白升高未达目标值,可将促红细胞生成素d或B的剂量增至每次20 IU/kg体质量,每周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,达标的血红蛋白很容易超过或低于理想范围,因此需要进行剂量调整。调整ESA剂量的频率应该根据ESA起始治疗期间血红蛋白的上升速度、ESA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。ESA剂量调整容易导致血红蛋白波动。有研究发现血红蛋白波动是CKD5期血透患者病死率的独立预测因素,因此,调整ESA剂量须谨慎进行。当需要下调血红蛋白水平时,应减少ESA剂量,但不必要停止给药。停止给予ESA,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。CKD患者住院期间,应重新评估患者的ESA需求。严重感染或手术后等疾病状态可明显改变患者对ESA的反应。当贫血严重或ESA反应性严重降低时,应给予输血而不是继续给予ESA或增加ESA剂量。

若治疗期间出现ESA抵抗,其诊断和处理参见ESA抵抗的原因及处理。

6. 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。皮下注射可以降低药物剂量24%。(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。

7. ESA抵抗的原因及处理:按照患者体质量计算的适量ESA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ESA治疗反应低下。稳定剂量的ESA治疗后,为维持血红蛋白稳定需要两次增加ESA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ESA反应低下。ESA抵抗最常见的原因是铁缺乏,其他原因包括合并炎症性疾病、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、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) ESA 抵抗的处理：①评估患者 ESA 抵抗的类型，针对 ESA 抵抗的特定原因进行治疗。②对纠正原发病后因仍存在 ESA 治疗抵抗的患者，建议采用个体化方案进行治疗，并评估血红蛋白下降、继续 ESA 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（基于体质量计算）的 4 倍。

(2) 重组人红细胞生成素抗体介导的 PRCA 的处理：①诊断：重组人红细胞生成素治疗超过 4 周并出现下述情况，应怀疑 PRCA 的可能。包括血红蛋白以每周 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/ μ l。确诊必须有重组人红细胞生成素抗体检测阳性的证据，以及骨髓像检查结果的支持（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应停用任何红细胞生成素制剂。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。

8. 不良反应：(1) 高血压：所有 CKD 患者都应监测血压，尤其是初始接受红细胞生成素治疗时。无论是抗高血压治疗的初始阶段、增加降压药物的剂量时、因血红蛋白和（或）因 Hct 快速升高而减少红细胞生成素用量时都需监控血压。长期的高血压可加重肾功能损害与心脑血管并发症。有研究显示，红细胞生成素引起的高血压可能与其改变细胞内的钙离子稳态相关。以下患者的血压更易受到影响：原有高血压病者、快速纠正贫血者、大剂量应用红细胞生成素者。一般无须因高血压而停止或中断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。癫痫病史不是红细胞生成素治疗禁忌证。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，亦无需增加肝素用量。(4) 高钾血症：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；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红细胞生成素的输注速度。(6) 高钙血症：尽管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，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) 慢性贫血治疗时，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；伴慢性失血的 ESA 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，如果没有可能逆转的症状及体征，则不要输血。

慢性贫血治疗时，需要权衡洗涤红细胞治疗和 ESA 治疗的利弊，出现下列情况时可进行洗涤红细胞治疗：①ESA 治疗无效（如血红蛋白病、骨髓衰竭、ESA 耐药）；②ESA 治疗的风险超过其治疗获益（如既往或现在患恶性肿瘤，既往卒中史）；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，可发生在输血开始 1h 内或较迟。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暂期间出现发热反应。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原而导致，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到患者生命的并发症。是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，并使其脱颗粒引发的。一般支持治疗可使之恢复，不需长期治疗。(5)枸橼酸盐和钾离子中毒：对枸橼酸盐和钾离子中毒一般不必担心。在患者体温过低时可加重中毒，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钾离子升高。输血期间发生的机械性溶血也可使钾离子增高。(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，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。然而在输血或血液成分中含有少量活的淋巴细胞，经自发性分裂后也可在免疫功能受抑制的受血者中发生。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照。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，受体接受输注污染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、免疫缺陷病毒感染、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。

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：

学术顾问：钱家麒教授、谌贻璞教授

专家组成员：余学清、蔡广研、付平、刘健、尹爱萍、王世相、万建新、王莉、王力宁、刘必成、刘文虎、胡昭、刘章锁、王荣、陈楠、陈孟华、李雪梅、苗里宁