

专家建议

DOI:10.19538/j.nk2023030106

维持性血液透析肾性贫血管理流程专家建议

基层医生慢性肾脏病管理建议专家组

摘要:肾性贫血是维持性血液透析患者常见的并发症之一,存在发生率高、达标率低、药物调整不及时、诊疗不规范等问题。基层医生慢性肾脏病管理建议专家组参考国内外众多指南、共识及标准操作规程并组织专家进行讨论,借助前期检验结果及既往用药史形成诊疗建议制定管理流程,旨在指导基层医生进行贫血管理,提高维持性血液透析肾性贫血的规范化管理,提高血液透析患者的贫血达标率。

关键词:维持性血液透析;肾性贫血;血红蛋白

中图分类号:R692 **文献标识码:**A

Expert recommendations on renal anemia management process for maintenance hemodialysis. *Expert Panel on Chronic Kidney Disease Management Recommendations for Primary Health-care Providers*

Corresponding author: LI Gui-sen, E-mail: guisenli@163.com

Abstract: Renal anemia is one of the common complications in maintenance hemodialysis patients, with problems such as high prevalence rate, low rate of compliance, untimely drug adjustment and non-standard diagnosis and treatment. The working group for the management process of maintenance hemodialysis renal developed this management process after referring to numerous domestic and foreign guidelines, consensus and standard operating procedures and organizing experts to discuss, based on the preliminary test results and previous medication, aiming at guiding primary doctors to carry out anemia management, improving the standardized management of renal anemia of and maintenance hemodialysis improving the standard compliance rate of anemia in hemodialysis patients.

Keywords: maintenance hemodialysis; renal anemia; hemoglobin

肾性贫血是维持性血液透析患者常见的并发症之一,其发生率高达90%以上,是影响透析患者预后的重要因素^[1]。贫血是透析患者全因死亡、发生心血管事件的独立危险因素^[2-5]。各指南均建议将血红蛋白(hemoglobin, Hb)控制在一定的目标范围,但国内贫血治疗的达标率仍不高。长期透析患者可能出现促红细胞生成素抵抗、铁利用障碍,进一步造成肾性贫血,出现难以纠正的问题。一项大型国际性前瞻性队列研究透析预后与实践模式研究(dialysis outcomes and practice patterns study, DOPPS)显示,中国包括广州、北京和上海的维持性血液透析患者基线数据提示,Hb的达标率($110\text{ g/L} \leq \text{Hb} < 130\text{ g/L}$ 为达标)为34.4%^[6]。肾性贫血也与患者的预后有关,一项针对维持性血液透析患者的前瞻性观察性研究发现,随着Hb升高,死亡风险呈线性下降^[7]。

维持性血液透析患者的Hb浓度波动较大,管理难度高,需要个体化及精细化管理,而透析人数在近几年增长迅速,透析中心医生数量不足,进一步增加肾性贫血的管理难度。如何进行肾性贫血患者的精细化、个体化管理,提升Hb达标率,仍是临床医生需面临的难题。本流程尽可能根据患者自身用药、Hb波动情况对药物调整、启动及停止做出建议,旨在使透析患者的Hb维持在指南所建议的 $110\sim 130\text{ g/L}$ 达标范围内,致力于提升血液透析患者Hb、铁代谢指标的达标率。

为进一步规范血液透析患者肾性贫血的管理,基层医生慢性肾脏病管理建议工作组(简称工作组)参考国内外众多指南、共识及标准操作规程并组织专家进行讨论后制定本流程。

1 血液透析患者肾性贫血管理流程制定

1.1 文献检索与纳入 本流程使用医学主题词构

建检索式检索中国知网、万方、维普、PubMed等数据库,改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)、英国国家卫生与保健优化研究所(The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)等组织,文献纳入的范围为国内外慢性肾脏病管理共识、肾性贫血指南、标准操作规程,铁剂、红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agent, ESA)、低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)使用指南、共识、专家意见等,最终纳入的指南及共识包括“KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease”“Chronic kidney disease: assessment and management”《中国肾性贫血诊治临床实践指南》《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识》《铁剂在慢性肾脏病贫血患者中应用的临床实践指南》《静脉铁剂应用中国专家共识(2019年版)》《罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识》《亚太肾病学学会关于正确使用低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的解读》等。

1.2 流程的制定 参考上述指南、专家共识等制定流程初版,其中包括患者的实验室检查、贫血相关治疗方案及相关诊疗建议,工作组组织相关领域专家进行讨论,根据相关意见形成共识,对流程进行修订,最后通过专家组讨论后确定最终流程。

2 维持性血液透析患者肾性贫血管理流程

维持性血液透析患者肾性贫血管理流程按照Hb水平进行分层,包括Hb \geq 130 g/L、110 g/L \leq Hb $<$ 130 g/L、100 g/L \leq Hb $<$ 110 g/L、60 g/L \leq Hb $<$ 100 g/L及Hb $<$ 60 g/L,各层肾性贫血患者管理要点如下,同时使用Process On软件整理为思维导图形式,以网页发布(<https://scrds.net/anemia>),方便阅读和使用。

2.1 Hb \geq 130 g/L

2.1.1 未使用药物 1个月检测1次Hb^[8-9];检测铁代谢指标,若存在绝对性铁缺乏:转铁蛋白饱和度(transferin saturation, TSAT) \leq 20%和(或)铁蛋白(serum ferritin, SF) \leq 200 μ g/L,动态监测TSAT及SF。

2.1.2 规律使用药物

2.1.2.1 ESA 停用2周后检测血常规,若Hb $<$ 120 g/L,则以原ESA剂量降低一个阶梯给药(具体减药剂量参考药物说明书),否则继续停药,2周后检

测血常规^[8-9]。

2.1.2.2 HIF-PHI 停用2周后检测血常规,若Hb $<$ 120 g/L,以原HIF-PHI剂量降低一个阶梯给药(具体减药剂量参考药物说明书),否则继续停药,2周后检测血常规^[9-10]。

2.1.2.3 铁剂 a.绝对性铁缺乏:停止补铁2周后复查Hb和铁代谢指标;b.非绝对性铁缺乏:停止补铁,动态监测铁代谢指标^[9, 11-12]。

2.2 110 g/L \leq Hb $<$ 130 g/L

2.2.1 未使用药物 1个月检测1次血常规;连续3个月达标,3个月检测1次血常规,否则1个月检测1次血常规^[8-9]。a.绝对性铁缺乏:动态监测铁代谢指标。b.非绝对性铁缺乏:1~3个月后检测铁代谢指标^[9, 11]。

2.2.2 规律使用药物

2.2.2.1 ESA a.1个月内Hb增加 $<$ 10 g/L:Hb $<$ 115 g/L,增加ESA剂量;Hb \geq 115 g/L,ESA剂量不变;b.1个月内Hb增加10 g/L \leq Hb $<$ 20 g/L:a. Hb $<$ 115 g/L,ESA剂量不变;Hb \geq 115 g/L,降低ESA剂量;c.1个月内Hb增加 \geq 20 g/L或半个月Hb增加 $>$ 10 g/L:降低ESA剂量^[8-9]。

2.2.2.2 HIF-PHI a.1个月内Hb减少 $>$ 10 g/L:Hb \geq 120 g/L,HIF-PHI剂量不变;Hb $<$ 120 g/L,增加一个阶梯HIF-PHI剂量;b.1个月内Hb变化-10 g/L~10 g/L:Hb \geq 120 g/L,降低HIF-PHI剂量;Hb $<$ 120 g/L,HIF-PHI剂量不变;c.1个月内Hb增加 $>$ 10 g/L,降低HIF-PHI剂量^[9-10]。

2.2.2.3 铁剂 a.TSAT \leq 20%和(或)SF \leq 200 μ g/L:负荷剂量(口服:150~200 mg/d;静脉:200~250 mg/周)补铁,若达标,维持剂量100 mg/1~2周补铁;若未达标,继续负荷剂量补铁;b.20% $<$ TSAT $<$ 50%且200 μ g/L $<$ SF $<$ 500 μ g/L,维持剂量补铁;c.20% $<$ TSAT $<$ 50%且500 μ g/L $<$ SF $<$ 800 μ g/L,每周减量1/3~1/2;d. SF \geq 800 μ g/L和(或)TSAT \geq 50%,停止补铁3个月^[9, 11]。

2.3 100 g/L \leq Hb $<$ 110 g/L 评估是否存在肾性贫血外的贫血性疾病,如营养不良性贫血、溶血性贫血、出血性疾病、血液系统疾病导致的贫血;是否存在加重肾性贫血的危险因素,如继发性甲状旁腺功能亢进、炎症状态、营养不良、透析不充分等,如存在则需要治疗原发病及并发症。并根据原发病检测血常规及铁代谢指标^[8-9, 12]。若不存在其他原发病,管理要点如下。

2.3.1 未使用药物 a. 绝对性铁缺乏:负荷剂量静脉补铁,1个疗程后检测^[9, 11];b. 非绝对性铁缺乏:1个月检测血常规,3个月检测铁代谢指标^[9, 11]。

2.3.2 规律使用药物

2.3.2.1 ESA a. 1个月内Hb增加<10 g/L:增加ESA剂量;b. 1个月内Hb增加10 g/L≤Hb<20 g/L:ESA剂量不变;c. 1个月内Hb增加≥20 g/L或半个月内Hb增加>10 g/L:降低ESA剂量^[8-9]。

2.3.2.2 HIF-PHI a. 1个月内Hb增加>10 g/L:Hb≥105 g/L,降低HIF-PHI剂量;Hb<105 g/L,HIF-PHI剂量不变;b. 1个月内Hb变化-10 g/L~10 g/L:Hb≥105 g/L,HIF-PHI剂量不变;Hb<105 g/L,增加HIF-PHI剂量;c. 1个月内Hb减少>10 g/L:增加HIF-PHI剂量^[9-10]。

2.3.2.3 铁剂 同2.2.2.3。

2.4 60 g/L≤Hb<100 g/L 评估是否存在肾性贫血外的贫血性疾病,同2.3。若不存在其他原发病,管理要点如下。

2.4.1 未使用药物 a. 绝对性铁缺乏:负荷剂量静脉补铁,1个疗程后复查,若Hb仍<100 g/L,启动ESA或HIF-PHI治疗(ESA方案:起始剂量补充ESA联合维持剂量静脉补充铁剂;HIF-PHI方案:体重40~60 kg, 100 mg/次,每周3次;体重≥60 kg, 120 mg/次,每周3次,根据情况联合口服或静脉补铁)^[8-11];b. 非绝对性铁缺乏:启动ESA或HIF-PHI治疗(ESA方案:起始剂量补充ESA联合维持剂量静脉补充铁剂;HIF-PHI方案:体重40~60 kg, 100 mg/次,每周3次,体重≥60 kg, 120 mg/次,每周3次联合根据情况口服或静脉补铁)^[8-11]。

2.4.2 规律使用药物

2.4.2.1 ESA a. 1个月内Hb增加<10 g/L:增加ESA剂量;b. 1个月内Hb增加10 g/L≤Hb<20 g/L:ESA剂量不变;c. 1个月内Hb增加≥20 g/L:降低ESA剂量^[8-9]。

2.4.2.2 HIF-PHI a. 1个月内Hb增加>20 g/L,降低HIF-PHI剂量;b. 1个月内Hb变化-10 g/L~10 g/L,HIF-PHI剂量不变;c. 1个月内Hb增加<10 g/L:增加HIF-PHI剂量^[9-10]。

2.4.2.3 铁剂 同2.2.2.3。

2.5 Hb<60 g/L 立即启动输血治疗^[13]。若存在肾性贫血外的贫血性疾病,积极治疗原发病,根据原发病检测血常规。未使用药物,启动药物治疗,管理要点如下。

2.5.1 未使用药物

2.5.1.1 铁剂 a. 绝对性铁缺乏:静脉补铁(100 mg/次,每周3次);b. 非绝对性铁缺乏:1个月检测血常规,3个月检测铁代谢^[8-9]。

2.5.1.2 ESA方案 起始剂量补充ESA联合维持剂量静脉补铁^[8-9]。

2.5.1.3 HIF-PHI方案(以罗沙司他为例) a. 体重40~60 kg, 100 mg/次,每周3次;b. 体重≥60 kg, 120 mg/次,每周3次联合维持剂量静脉补铁^[9-10]。

2.5.2 规律使用药物

2.5.2.1 ESA a. 1个月内Hb增加<10 g/L:增加ESA剂量;b. 1个月内Hb增加10 g/L≤Hb<20 g/L:ESA剂量不变;c. 1个月内Hb增加≥20 g/L:降低ESA剂量^[8-9]。

2.5.2.2 HIF-PHI a. 1个月内Hb增加≥20 g/L,HIF-PHI剂量不变;b. 1个月内Hb增加<10 g/L:增加一个阶梯HIF-PHI剂量^[9-10]。

2.5.2.3 铁剂 同2.2.2.3。

3 结语

在《柳叶刀》杂志发表的1990—2017年全球慢性负担系统分析中指出,全球慢性肾脏病负担重,中国罹患人数居全球首位,贫血发生率超过50%,进入终末期肾脏病的贫血发生率超过90%^[14]。造成维持性血液透析患者贫血的原因众多,包括促红细胞生成素生成不足、绝对性铁缺乏或利用障碍、透析不充分、钙磷代谢紊乱、穿刺相关性失血,也与铁调素的生成、机体微炎症状态、低氧诱导因子反馈回路受损等因素有关^[15-20]。肾性贫血还与慢性肾脏病患者的住院率及病死率相关,所以将Hb管理在适当的区间是降低其住院率和死亡率的重要手段^[21]。随着透析人数的井喷式增长,维持性血液透析患者肾性贫血的管理难度也在随之增加。本流程通过患者自身的检验结果及个体用药出发,以通俗易查的方式制定,旨在提高基层血液透析患者的贫血达标率。后期还会进行人工智能模型构建,纳入更多可能影响因素,生成建议,以提供给临床一线医生更为全面及准确的建议。

基层医生慢性肾脏病管理建议专家组

主要执笔专家:李贵森(四川省医学科学院四川省人民医院,国家肾脏病临床研究中心四川省核心单位)

专家组成员(按姓氏笔画排序):王俭勤(兰州大学第二医院),王晋文(昆明医科大学附属延安医院),王彩丽(包头医学院第一附属医院),王惠明(武汉大学人民医院),洪大情(四川省医学科学院四川省人民医院),李明珠(四川省医学科学院四川省人民医院),李荣山(山西省人民医院),杨聚荣(重庆医科大学附属第三医院),张克勤(重庆医科大学附属第二医院),陆晨(新疆医科大学第一附属医院),周晓玲(宁夏医科大学总医院),赵景宏(陆军军医大学第二附属医院,新桥医院),查艳(贵州省人民医院),蒋红利(西安交通大学第一附属医院)

志谢:感谢中国健康促进基金会医疗服务能力建设专项基金之“慧研卓识”期刊战略合作项目的公益支持!

参考文献

- [1] Nakhoul G, Simon JF. Anemia of chronic kidney disease: treat it, but not too aggressively [J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83(8): 613-624.
- [2] 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.
- [3] Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study [J]. *Lancet Global Health*, 2016, 4(5): e307-e319.
- [4] Chang TI, Lim H, Park CH, et al. Associations of systolic blood pressure with incident CKD G3- G5: a cohort study of South Korean adults [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2):224-232.
- [5] Tang M, Batty JA, Lin C, et al. Pulmonary hypertension, mortality, and cardiovascular disease in CKD and ESRD patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(1):75-83.
- [6] Zhao X, Niu Q, Gan L, et al. Baseline data report of the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 873.
- [7] Portoles J, Lopez-Gomez JM, Aljama P. A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: the MAR Study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(2): 500-507.
- [8] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2: 279-335.
- [9] 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. [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [10] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会. 罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1802-1810.
- [11] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 静脉铁剂应用中国专家共识(2019年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(5): 358-362.
- [12] 《铁剂在慢性肾脏病贫血患者中应用的临床实践指南》编写委员会. 铁剂在慢性肾脏病贫血患者中应用的临床实践指南 [J]. *中国血液净化*, 2022, 21(Suppl): 17-40.
- [13] Martinez YV, Benett I, Lewington AJP, et al. Chronic kidney disease: summary of updated NICE guidance [J]. *BMJ*, 2021, 374:n1992.
- [14] 中国输血协会临床输血专业委员会《血液成分输注临床路径》制订协作组. 血液成分输注临床路径专家共识(2018年) [J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(2):81-84.
- [15] Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 52-75.
- [16] Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferic oxyhydroxide, in dialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(6): 1037-1046.
- [17] Douwes RM, Gomes-Neto AW, Eisenga MF, et al. Chronic use of proton-pump inhibitors and iron status in renal transplant recipients [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9):1382.
- [18] Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolokot FH, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study [J]. *J Intern Med*, 2019, 285(2): 205-214.
- [19] Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism [J]. *Cell*, 2017, 168(3): 344-361.
- [20] Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(4): 726-741.
- [21] Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(2): 415-425.
- [22] 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.

2022-11-28收稿