

K/DOQI 关于慢性肾脏病贫血治疗的临床实践指南解读

甘良英 王 梅

中图分类号: R692.5 文献标识码: A

2001年K/DOQI颁布了关于慢性肾脏病贫血治疗的指南,2004年发布了欧洲最佳实践指南(EBPGs),2006年及2007年K/DOQI对部分内容分别进行了更新。指南涵盖了成人、儿童慢性肾脏病(CKD)患者的贫血和肾移植后患者的贫血。本文重点讲述成人CKD患者贫血治疗指南更新的要点。本指南简化为如下

几部分:贫血的检测、定义和评估;贫血治疗目标值;贫血的治疗。本指南根据证据的强弱,分为有足够证据支持、可作为临床操作准则的临床实践指南(CPGs)和基于工作组专家建议、有重要临床意义但无确切数据支持的临床实践建议(CPRs)。

此指南与其他指南的主要区别见表1。

表1 目前指南(2006年及2007年K/DOQI关于慢性肾脏病贫血治疗的指南)与之前指南的主要区别(K/DOQI 2000年和EBPG2004年)

内容	KDOQI 2000年贫血指南	EBPG2004年贫血指南	KDOQI 2006年及2007年贫血指南
贫血定义	男性、绝经后女性: < 120g/L 绝经前女性: < 110g/L	男性: < 120g/L 女性: < 110g/L	男性: < 135g/L 女性: < 120g/L
血红蛋白目标水平	110~120g/L	> 110g/L CVD患者不建议> 120g/L > 140g/L. 不必要	2006年: ≥ 110g/L 维持Hb > 13g/dl 应慎重 2007年: 110~120g/L 不建议> 130g/L
铁目标值	TSAT(%): 20~50 铁蛋白(ng/ml): ≥ 100	TSAT(%): 低限: 20 目标值: 30~50 铁蛋白(ng/ml) 低限: 100 目标值: 200~500	TSAT(%): ≥ 20 铁蛋白(ng/ml): 低限: HD-CKD: 200 非HD-CKD: 100 不常规建议> 500
辅助剂			
L-卡尼汀	不推荐	不推荐常规使用	不常规推荐
维生素C			不常规推荐
雄激素		选择性使用	不推荐

1 患者的识别和开始评估(CPR)

识别贫血是评价CKD患者贫血预后、诊断和治疗意义的第一步。

1.1 CKD分期和病因

根据工作组的观点,所有CKD患者不论其疾病分期和病因如何,均应检测血红蛋白(Hb)水平。随CKD分期的进展,Hb进一步降低。在NHANES III研究中,eGFR < 60ml/(min·1.73m²)的男性和eGFR < 45ml/(min·1.73m²)的女性Hb低于130g/L的比例明显增加。糖尿病患者更易在CKD早期发生贫血。总之,GFR水平较高时(CKD1期和CKD2期),普通人群贫血少见,但在CKD高危人群中并不少见。一般而言,贫血在CKD3期以后容易发生。在CKD4期和5期,贫血的发生率显著增加。对于任一肾功能水平,Hb

水平有很大差异。糖尿病患者与非糖尿病患者比较,贫血发生的更早、更多、更严重。

1.2 贫血检测的频率

根据工作组的观点,应至少每年检测一次Hb水平。对于那些有重大疾病、临床不稳定或之前有Hb下降证据的患者,检测应更频繁。

1.3 贫血的定义

根据工作组的观点,当Hb < 135g/L(成年男性)或Hb < 120g/L(成年女性)时,应诊断贫血并进行进一步的评估。2006年KDOQI指南采用了更新的NHANES III的数据,贫血界值的限定代表了最小的第五百分位的平均Hb水平。对于男性70岁以上没有进行校正,以除外一些其它可能导致低Hb的病理情况。在女性,界值的设定来自无铁缺乏(TSAT < 16%或

铁蛋白 < 25ng/ml) 的个体。本定义适用于各种族 18 岁以上居住在海拔 1000m 以下的成人。需要说明的是, 老年男性 Hb 降低并非正常衰老所致, 其反映了较差的健康状况并更易出现不良预后。女性在 20~80 岁间 Hb 水平稳定。另外, 吸烟与升高的碳氧血红蛋白水平相关, 其会导致总 Hb 水平代偿性增加, 因此, 应考虑患者有无吸烟史。

2 CKD 患者贫血的评估 (CPR)

根据工作组的观点, 贫血的初始评估要包括: 全血细胞计数, 除 Hb 外, 还有红细胞的参数 (红细胞平均血红蛋白量 [MCH]、平均红细胞容积 [MCV]、红细胞平均血红蛋白浓度 [MCHC])、白细胞计数和分类及血小板计数; 网织红细胞计数; 评价储存铁的血清铁蛋白; 评价红细胞生成铁利用充分性的血清转铁蛋白饱和度 (TSAT) 或网织红细胞 Hb 含量 (CHr)。在 CKD 患者, 治疗贫血前评价铁状态主要有两个目的: 明确铁缺乏是否参与了贫血的发生及决定是否需要进一步评价有无胃肠道 (GI) 失血。但是, 通过铁状态的检测很难预测对铁剂治疗的反应, 因为一是很难通过某项指标区分铁反应性和铁无反应性患者, 另外一些患者即使铁参数检测提示无铁缺乏时也可对静脉铁剂治疗有反应 (见指南 3.2)。

3 血红蛋白目标值: 2007 年, K/DOQI 对 CKD 患者贫血的目标值进行了更新 (CPR、CPG)

从 2006 年贫血的 KDOQI CPGs 和 CPRs 发表后, 又有 5 项 RCTs 发表, 另有一项 2005 年发表的小试验在前一次文献复习时落掉了。这些新的研究扩展了对临床重要转归的证据, 使检测的所有 CKD 患者数日加倍, 使非透析 CKD 患者数目从 575 人增加到 3432 人。尽管其他部分亦有新的证据, 但并未达到更新的标准。

更新的 CPRs (3.1 和 3.2) 和 CPG (3.3) 目的在于帮助医生对接受刺激红细胞生成制剂 (ESA) 治疗或要接受 ESA 治疗的患者选择合适的 Hb 目标。建议的 Hb 目标仅适用于接受 ESA 治疗的 CKD 患者。并不适用于铁缺乏接受铁剂治疗未使用 ESAs 的患者。正在 CKD 患者进行的和将来的试验预期会提供更多的有关 ESA 使用和 Hb 目标值的信息, 包括 ESAs 与安慰剂的比较及高和低 Hb 目标值的比较。

3.1 开始 ESA 治疗的 Hb 目标值应该考虑到潜在的益处 (包括生活质量的改善和避免输血) 及潜在危害 (包括发生危及生命的副反应事件的危险性。) “改善生活质量和避免输血” 是治疗后最可能获得的益处, 而高 Hb 目标值有潜在的害处。ESA 治疗

后的 “Hb 目标值” 和 “需开始 ESA 治疗的 Hb 水平” 是独立且相关的。在已有的 RCTs 中, 治疗一般都是在基础 Hb 水平处于或低于指定的 Hb 目标值时开始的。“应考虑到” 反映了我们目前证据的有限性, 其并不容许对每个特定的患者给出准确的建议 (见证据局限性)。其也表明益处和害处的判断可能对不同的患者或同一患者在不同的条件下是不同的。就 “生活质量益处” 而言, 由于很难合计不同研究的医疗相关生活质量 (HRQoL) 效果以及不同研究的 HRQoL 方法不同且报告欠详细, 有关 HRQoL 益处的证据质量较低。

3.2 在接受 ESA 治疗的透析和非透析 CKD 患者中, Hb 目标值一般应在 110~120g/L 间 (CPR)。这来自 14 项透析患者、15 项非透析患者的 RCT 研究。“一般” 是指在医疗决策上要有灵活性, 即根据个体需求、价值观、功能状态、疾病负担、预后和 ESA 治疗反应性而决定。

3.3 接受 ESA 治疗的透析和非透析 CKD 患者中, Hb 的目标值不应高于 130g/L。(CPG- 强证据) 工作组考虑了死亡率、心血管事件和生活质量, 认为 Hb 高于 130g/L 可能带来的害处较可能的生活质量改善和避免输血更严重。

4 ESAs 的使用 (CPR)

4.1 Hb 监测频率

接受 ESAs 治疗的患者应至少每月监测一次。对于 Hb 水平不稳定、低于或高于目标 Hb 水平及 HD 患者应缩短监测间期。

4.2 ESAs 的剂量

起始 ESAs 剂量和剂量调整应根据患者的 Hb 水平、目标 Hb 水平、用药后增长率及临床情况综合决定。因短期不能看出治疗效果, 开始 ESAs 治疗 4 周内一般不调整剂量。此后, 调整间隔至少为 2 周。当 Hb 水平需要下调时, 可减少 ESA 剂量, 但不必撤药。如遗漏一次 ESA 剂量, 应尽快补充。ESA 依赖患者在住院期间应继续使用。高血压、血管通路闭塞、透析不充分、癫痫病史或营养不良不是 ESA 治疗的禁忌证。

一般而言, 起始 ESA 治疗的目标是每月 Hb 上长 10~20g/L。

4.3 给药途径

应根据 CKD 分期、治疗有效性、安全性和 ESA 种类决定。在非 HD-CKD 患者, 皮下 (SC) 注射更方便。HD-CKD 静脉 (IV) 给药更方便。

HD-CKD 给药途径上 SC 或 IV 均可, 但鉴于 SC 有

导致纯红再障 (PRCA) 的危险, 目前 FDA 推荐 HD-CKD 患者采用 IV 途径。

短效 ESAs, 皮下给药的效果优于 IV 途径, 可减少 30% 的用药量。而长效药物, 皮下与静脉给药效果相当。

4.4 给药频率

应根据 CKD 分期、治疗有效性、安全性和 ESA 种类决定。低频率给药更方便, 特别是非 HD-CKD 患者。当延长给药间期时, 有可能药效会降低。

ESAs: 红细胞生成刺激剂: 直接或间接作用于 EPO 受体促进红细胞生成的制剂。目前包括促红素 α 、促红素 β 和 darbepoetin。

5 铁剂的使用 (CPG 和 CPR)

5.1 铁状态检测的频率

开始 ESAs 治疗时, 每月检测。ESA 治疗稳定期或非 ESA 治疗的 HD-CKD 患者至少每 3 个月一次。出现以下临床情况时应更频繁检测铁指标: ESA 治疗初期、ESA 治疗但 Hb 尚未达标时、近期出血、术后、住院后、监测静脉铁治疗一个疗程后的反应和评估 ESA 低反应性。

5.2 铁状态检测结果的解读

铁状态检测结果必须与 Hb 水平、ESA 剂量一起考虑以指导铁剂治疗。这些铁指标反映了外部铁平衡 (铁净丢失或增加) 和内部铁平衡 (在贮存状态和红细胞内的分布)。铁蛋白下降伴 Hb 下降或不变, 表明外部铁丢失, 如消化道出血、透析相关失血等, 应补铁以纠正铁不足。相反, 铁蛋白下降而 Hb 升高, 铁从贮存状态转至红细胞内, ESA 治疗的一种反应, 如果铁指标仍在目标范围内, 不需额外补

铁。如果 Hb 水平过高, ESA 减量时, 铁蛋白水平可升高, 不需额外补铁。铁蛋白水平升高伴 TSAT 下降, 提示炎症介导的网状内皮系统封闭, 可伴 Hb 降低, ESA 需加量。

5.3 铁治疗的目标

HD-CKD 患者: 血清铁蛋白 $> 200\text{ng/ml}$ 和 TSAT $> 20\%$, 或 Chr $> 29\text{pg}/\text{cell}$.; ND-CKD 和 PD-CKD 患者: 血清铁蛋白 $> 100\text{ng/ml}$ 和 TSAT $> 20\%$ 。铁剂的使用可防止发生铁缺乏并可以降低达到目标 Hb 水平的 ESA 剂量。在 HD-CKD 患者, 有两项 RCT 研究表明, 铁蛋白低限高于 200ng/ml 时更有效。而在 ND-CKD 和 PD-CKD 患者, 尚无铁目标值的 RCT 研究, 因此, 工作组建议采用 100ng/ml 的保守估计值。达标方法: 有两种广泛使用的静脉铁治疗模式。阶段性补铁, 每当铁代谢状况低于目标值时, 给予静脉铁剂治疗; 持续维持治疗, 为维持铁代谢达标, 定期予以小剂量补铁。这两种方式的铁剂累积量相当。有研究表明, 维持稳定铁蛋白水平平均静脉铁剂量为 $22\sim 65\text{mg}/\text{w}$ 。

5.4 铁蛋白上限

没有充足的证据建议在铁蛋白 $> 500\text{ng/ml}$ 时仍需常规静脉补铁。有一项 RCT 研究表明, 在铁蛋白高于 500ng/ml 时, 继续补铁可升高铁蛋白水平, 使 ESA 剂量减少了 25%。但没有对患者直接益处 (生活质量、健康状况或生存率的改善) 的证据。需权衡 ESA 治疗反应、Hb 和 TSAT 水平及患者的临床状况。TSAT $< 20\%$ 但铁蛋白 $> 500\text{ng/ml}$ 是临床医生面临的一个难题, 可能因铁检测的可变性、假性低 TSAT、炎症或网状内皮系统阻滞。关于在这些患者

《中国血液净化》2008 年第 8 期国家级继续医学教育试题

(每题只选一个正确答案)

- 以下关于 CKD 患者铁治疗不正确的是:
 - CKD 患者在铁蛋白 $> 500\text{ng/ml}$ 时不建议常规静脉补铁
 - 在 HD-CKD 患者, 铁剂最佳给药途径为口服
 - HD 患者铁治疗的目标值是血清铁蛋白 $> 200\text{ng/ml}$ 和 TSAT $> 20\%$
 - 非 HD-CKD 患者铁治疗的目标值是血清铁蛋白 $> 100\text{ng/ml}$ 和 TSAT $> 20\%$
- 以下关于透析患者每日蛋白及能量摄入描述正确的是:
 - 建议维持性血液透析患者饮食蛋白摄入量 $1.2\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$
 - 建议腹膜透析患者患者饮食蛋白摄入量 $1.2\sim 1.3\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$
 - 60 岁以下透析患者每日能量摄入应达到 $146.4\text{KJ}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 60 岁及以上患者每日能量摄入应达到 $125.5\sim 146.4\text{KJ}/(\text{kg}\cdot\text{d})$
 - 以上均正确
- 以下关于透析患者营养评估不正确的是
 - 营养评估是指通过临床医疗记录和实验室检查指标评价患者的营养状态。
 - 营养评估包括蛋白质热量摄入情况记录、内脏蛋白贮存、肌肉体积、其他身体组成的测量值, 以及反映蛋白质能量营养状态的功能状态等
 - 标准蛋白分解率 (nPCR) 常被用来估计饮食蛋白的摄入量, 是反映患者病情稳定总的蛋白质摄入和分解情况较好的临床指标, 是评价透析患者营养状况的“金标准”
 - 综合性营养评估法 (SGA) 具有经济、检测迅速、易掌握、易为患者接受等优点, 但也有明显的主观性, 对营养状态的微小变化不敏感
- 蛋白-热量营养不良和相关的消耗 (PEM/W) 在腹膜透析 (PD) 中常见, 是病死率高的一个强烈危险因素。引起 PD 患者 PEM/W 的可能因素有:
 - 尿毒症毒素引起的摄入减少、蛋白和氨基酸、脂质等代谢异常、碳水化合物不耐受、酸中毒、促进蛋白合成代谢激素生物活性下降、炎症等尿毒症本身的原因
 - 透出液丢失蛋白、腹透液生物相容性较差、葡萄糖从透析液中吸收抑制食欲、腹膜炎、出口处感染等与 PD 相关的因素
 - 共存的心血管疾病、糖尿病、胃肠道疾患及活动少、年老、化验经常抽血等其它因素
 - 以上均是
- 以下关于非透析慢性肾脏病患者营养治疗不正确的是:
 - 应从 CKD3 期开始低蛋白饮食治疗, 热量摄入要维持在 $125.5\sim 146.4\text{KJ}/(\text{kg}\cdot\text{d})$
 - 低蛋白饮食治疗患者可以补充 α -酮酸, 补充时不需考虑钙摄入量
 - 糖尿病肾病患者发现蛋白尿时应减少饮食蛋白
 - 糖尿病肾病患者实施低蛋白饮食后热量摄入同非糖尿病肾病患者, 肥胖的糖尿病肾病患者总热量摄入可比推荐量减少 $1046\sim 2092\text{KJ}/(\text{kg}\cdot\text{d})$

中静脉铁治疗的风险和益处的证据几乎完全缺乏。但本条指南并不排除在一些临床医生认为需要静脉铁治疗的患者中给予静脉铁剂。

5.5 给药途径

在 HD-CKD 患者，铁剂最佳给药途径为静脉（强建议），在 ND-CKD 和 PD-CKD 患者，铁剂可静脉或口服。在 HD-CKD 患者的证据表明，口服铁并不比安慰剂或不治疗更有效，静脉铁优于口服补铁。

5.6 过敏反应

即使单剂量右旋糖苷铁，也应备好复苏药物，并由经过培训、能够评估和处理过敏的医务人员在场。各种剂型的静脉铁均存在不良事件。发生原因仍不完全明确。可能与肥大细胞介导免疫反应或铁剂释放具有生物活性的未结合铁导致氧化应激或低血压有关。总体来看，右旋糖苷铁过敏反应发生率更高，且更严重，既往成功接受右旋糖苷铁试验或治疗的患者仍然可以出现不良反应。

6 HD-CKD 患者 ESA 辅助治疗 (CPG、CPR)

6.1 左卡尼汀

没有足够的证据推荐 HD-CKD 患者使用本药辅助治疗贫血。

6.2 维生素 C

没有足够的证据推荐 HD-CKD 患者使用本药辅助治疗贫血。

6.3 雄激素

雄激素不应作为 ESA 治疗贫血的辅助药物使用（强建议）。

7 输血治疗 (CPR)

单纯的 Hb 降低不作为输血的理由，不能为了 Hb

达标而输血。慢性贫血患者输血是为了防止组织缺氧或心力衰竭。在 ESA 治疗 Hb 达标的患者，仅在急性失血（如急性出血、急性溶血、严重炎症或外科血液丢失）时输血。输血患者患急性冠脉综合征时有更高的死亡率。

8 Hb 持续不达标的评估和纠正 (CPR)

8.1 ESA 和铁剂治疗的低反应性

CKD 贫血患者，无论何时，都应评估低反应性的原因。包括但不限于以下情况：为维持某一 Hb 水平，ESA 用量显著增加，或 ESA 剂量不变，Hb 水平明显下降；ESA 剂量增加到相当于 EPO ≥ 500IU/(kg·w)。治疗低反应性的常见原因有：持续铁缺乏、频繁住院、感染、临时导管植入、长期导管植入、CRP 水平增高等。ESA 治疗低反应性的少见原因：全血细胞减少/再障、溶血性贫血、慢性失血、恶性肿瘤、放疗、化疗、炎症性疾病及 AIDS 等。

8.2 纯红细胞再生障碍性贫血 (PRCA) 的评估

当患者接受 ESA 治疗 4 周，发生以下情况时，需考虑抗体介导的 PRCA：Hb 水平迅速下降达 0.5~1.0g/(kg·w)，甚至达 1~2g/(kg·w)，需要输血；白细胞和血小板计数正常；网织红细胞绝对数低于 10000/u1。其诊断有赖于检测到 EPO 的中和抗体。治疗上因有交叉反应，继续使用可引起超敏反应，应停用任何剂型的 ESA；大多数患者需要输血治疗，大部分患者对免疫抑制治疗有效，同种异体肾移植可使抗体滴度迅速下降，治疗有效。

(收稿日期：2008-05-14)

(本文编辑：韦 洸)

《中国血液净化》2008 年第 8 期国家级继续医学教育试题答题卡

姓 名	职称	试题 1	A ○	B ○	C ○	D ○	E ○
工作单位		试题 2	A ○	B ○	C ○	D ○	E ○
通讯地址		试题 3	A ○	B ○	C ○	D ○	E ○
科 别		试题 4	A ○	B ○	C ○	D ○	E ○
邮 编		试题 5	A ○	B ○	C ○	D ○	E ○
联系电话(区号)	注：请将正确答案用 2B 铅笔涂黑						

此答题卡请寄至《中国血液净化》编辑部(100034) 收

联系电话：010-66583655 010-66181900