

糖尿病肾病贫血治疗进展

韩雅娇

延安大学附属医院肾内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年7月14日; 录用日期: 2024年8月6日; 发布日期: 2024年8月26日

摘要

贫血是慢性肾脏病(CKD)的主要并发症,也是心血管事件和生活质量低下(QoL)的风险因素。而糖尿病肾病(DKD)是导致CKD的主要原因,且DKD相关性贫血发生更早、更严重,其机制更为复杂。本文就慢性肾脏病贫血管理指南及相关研究,综述糖尿病肾病贫血的发生机制及治疗进展。

关键词

糖尿病肾病, 贫血, 治疗

Advances in the Treatment of Anemia in Diabetic Kidney Disease

Yajiao Han

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 14th, 2024; accepted: Aug. 6th, 2024; published: Aug. 16th, 2024

Abstract

Anemia is a major complication of chronic kidney disease (CKD) and a risk factor for cardiovascular events and poor quality of life (QoL). In contrast, diabetic kidney disease (DKD) is the main cause of CKD, and DKD-associated anemia occurs earlier, is more severe, and its mechanisms are more complex. In this article, we review the mechanism of anemia in diabetic kidney disease and the progress of treatment with regard to the guidelines for anemia management in chronic kidney disease and related studies.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Anemia, Treatment



1. 引言

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病常见的慢性微血管并发症,病理损害主要累及肾小球,发病隐匿,迁延难愈。为我国及大部分发达国家终末期肾病的重要病因。DKD 由于肾功能异常、肾脏促红细胞生成素(EPO)产生不足、红细胞寿命缩短、红细胞丢失增加,故易并发肾性贫血(RA) [1]。同时慢性肾脏病患者贫血的发生率和严重程度与慢性肾脏病的严重程度有关。据研究发现肾性贫血发生于CKD 的第3期,并在CKD 的第5期增加至67% [2]。此外,在台湾地区的一项研究中[3],4期和5期CKD 的肾性贫血患病率分别上升至79.2%和90.2%。且随着时间的推移,贫血会导致左心室肥大和心力衰竭,并导致肾脏疾病最终发展为终末期肾病(ESRD) [4]。在印度2016年的一项共识中[5],建议早期识别贫血以治疗DKD 相关贫血,以改善预后。与非DKD 相关的CKD 相比,DKD 患者的贫血早发已在许多研究中被提及[6]-[9]。故对于糖尿病肾病合并贫血患者需要予以重视,积极尽早诊治,从而改善其预后。

2. 肾性贫血的定义及诊断标准

根据肾性贫血诊断与治疗中国专家共识: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。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。我国推荐,男性血红蛋白 < 120 g/L,非妊娠女性血红蛋白 < 110 g/L,妊娠女性 < 100 g/L。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。

3. 糖尿病肾病贫血发病机制

DKD 贫血发病机制与NDKD 类似,两者均与肾功能减退、肾脏纤维化、营养不良、甲状旁腺功能亢进、尿毒症毒素、失血、感染有关,但DKD 贫血与促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)缺乏和抵抗、铁缺乏、微炎症状态、降糖药物、自身免疫功能紊乱的关系更为密切。

3.1. EPO 缺乏与抵抗

促红细胞生成素(Epo)是第一个被发现的生长因子,产生促红细胞生成素的小管周围成纤维细胞在糖尿病肾病的早期阶段发生纤维化。其是由高血糖、毛细血管压力升高或蛋白尿引起的近端小管上皮细胞损伤引起的。糖尿病肾病的进展和肾功能的下降导致产生促红细胞生成素的成纤维细胞分泌机制的丧失和促红细胞生成素对所有刺激的反应降低[10]。

持续存在的炎症因子也可通过抑制EPO的内源性产生和干扰EPO的下游信号通路及EPO的抗凋亡,影响铁代谢,最终导致EPO抵抗,从而导致或加重贫血的发生。

此外活体实验及体外测定均显示贫血与铝中毒相关[11]。与铝中毒有关的EPO抵抗主要是因为铝能与转铁蛋白结合,干扰铁与血红蛋白的结合。另外,铝还能抑制血红蛋白合成酶,故常表现为小细胞低色素贫血。

继发性甲状旁腺功能亢进,可导致纤维性骨炎,使骨髓红细胞生成减少,并抑制内源性EPO的生成,

从而导致或加重贫血[12]。

3.2. 铁缺乏

3.2.1. 相对铁缺乏

相对性铁缺乏又称功能性铁缺乏，是指巨噬细胞和网状内皮细胞释放铁的能力下降，表现为血清铁蛋白(SF) 30~100 $\mu\text{g/L}$ ，转铁蛋白饱和度(TSAT) < 20%。

临床上多用重组人促红细胞生成素治疗贫血，其机制在于其可增加人体内对可利用铁的需求量。虽然 CKD 患者体内的储备铁充足，但从骨髓中储存铁转变成循环中可利用铁的速度无法满足重组人促红细胞生成素促进造血时的需要，从而导致相对性铁缺乏的发生。另外，铁调素水平的升高及缺氧诱导因子(HIF)调控十二指肠对铁的吸收、直接调控转铁蛋白及受体基因等也与相对性铁缺乏的发生有关。同时，患者体内炎症状态也与铁缺乏密切相关，炎症诱导了降铁激素的表达，阻断了铁输出通道，导致储存铁不能正常释放利用，引起机体铁缺乏[13]。

3.2.2. 绝对铁缺乏

绝对性铁缺乏是指机体铁储备不足，血清 SF < 30 $\mu\text{g/L}$ ，TSAT < 20%。机体铁储备的主要指标通过血清铁蛋白(SF)水平来衡量。对于血清铁蛋白低于 15 $\mu\text{g/L}$ 诊断为铁储备缺乏，若低于 30 $\mu\text{g/L}$ 则提示缺铁性贫血，缺铁状态进一步恶化将导致贫血的发生。研究发现，糖尿病肾病患者缺铁时，由于免疫力低下，较正常人群相比更易引发贫血[14]。

与患者食欲不振及饮食限制有关，同时部分患者合并电解质及酸碱平衡紊乱等并发症，如高磷血症、代谢性酸中毒等长期服用磷结合剂、抑酸剂等药物的作用也有抑制铁吸收的可能。且内瘘手术及尿毒症患者长期血液透析失血等慢性失血也可导致或加重铁的绝对缺乏状态。

3.2.3. 降糖、降压药物影响

ACEi 或 ARBs 使 RAS 失活可能通过许多不同的机制参与贫血的发生。首先，RAS 抑制剂可能进一步恶化肾功能，引起尿毒症毒素积聚和骨髓抑制，以及盐和水潴留和血液稀释。其次，RAS 抑制剂可能通过抑制 EPO 分泌和阻断血管紧张素 II 对红系祖细胞的直接作用来减少造血。特别是，ACEi 抑制剂可能会减缓降解并增加四肽 Ac-SDKP (goralaltide)的水平，这是一种正常的干细胞抑制剂，尽管在 arb 中观察到的红细胞压积值的类似降低表明该寡肽在降低红细胞压积效果中的作用可能并不大。最后，RAS 抑制剂会对铁的吸收和利用产生负面影响[15]。

英国糖尿病前瞻性研究(UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)提示，与控制饮食相比，二甲双胍贫血的比值比为 3.40，磺酰脲类为 0.96，胰岛素为 1.08 [16]-[18]。此外噻唑烷二酮类药物主要副作用包括体重增加、外周水肿和血浆容量膨胀导致的贫血[19]。

二甲双胍导致贫血的机制多在于影响维生素 B12 的吸收，已知回肠细胞膜受体对 B12 内在因子复合物的摄取是钙依赖性的，二甲双胍影响钙依赖性膜的作用[20]。Bauman 等人对于对二甲双胍和钙补充剂对 2 型糖尿病患者(30~60 岁)维生素 B12 状态的研究进行了研究，结果证实了这一假设[21]。

3.2.4. 红细胞破坏增加

尿毒症、毒素潴留、代谢性酸中毒、高渗透压等可影响红细胞寿命及骨髓造血功能抑制。继发性甲状旁腺功能亢进、肾性骨病、骨髓纤维化等可导致骨髓造血功能抑制[22]。

4. 糖尿病肾病贫血的评估

评估内容：根据中国肾性贫血诊治临床实践指南：糖尿病肾病合并贫血的首次评估内容应有：1) 血

常规：血红蛋白、红细胞参数、白细胞参数、血小板参数、网织红细胞计数等。2) 铁代谢指标：血清铁、铁蛋白、转铁蛋白、总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白饱和度(TSAT)。3) 造血原料：叶酸、维生素 B12 和促红细胞生成素水平等。4) 其他：对于难以纠正的贫血患者，建议进行系统检查如相关血清免疫抗体、大便隐血、骨髓穿刺、胃肠镜、地中海贫血基因及血红蛋白亚型、G-6-PD 酶活性、促红细胞生成素受体抗体等，以查明贫血病因。

5. 贫血治疗的启动时机

1) DKD 患者贫血治疗启动时机酌情早于 NDKD。

2) DKD 患者 Hb < 100 g/L 可启动贫血治疗，建议对 Hb < 110 g/L 的 DKD 患者进行充分评估，可酌情考虑启动贫血治疗。

贫血治疗期间应控制 Hb 增长速度在每月 10~20 g/L 为宜。贫血治疗目标为 Hb $\geq$ 110 g/L，但不超过 130 g/L。

6. 糖尿病肾病贫血的治疗

由于 DKD 贫血机制较多，应根据患者不同情况而制定个体化治疗。其治疗药物主要包括低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors, HIF-PHI)类药物、ESA、铁剂、输血治疗等。

6.1. HIF-PHI 类药物

6.1.1. 机制

缺氧诱导因子(HIF)是一种调节促红细胞生成基因表达的转录因子[23]。在常氧条件下，HIF-PH (缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶)是活跃的，并促进 HIF- α 的降解。罗沙司他(Roxadustat)作为 HIF-PH 抑制剂，可逆地稳定 HIF- α ，HIF- α 通过激活一些基因，包括编码内源性促红细胞生成素的基因、血红素生物合成酶和通过改善吸收和运输促进骨髓铁可用性的蛋白质，从而促进协调的红细胞生成反应。

6.1.2. 有效性及安全性

在一项国际双盲三期研究中[24]，口服罗沙司他在纠正贫血方面比安慰剂更有效，降低了红细胞输血的风险，并且具有与安慰剂相当的安全性。HIF-PH 抑制剂在炎症患者中也可能具有额外的优势，可以改善铁の利用和动员，降低低密度脂蛋白胆固醇[4]。Zheng 等[25]在荟萃分析中，结果显示，对于非透析肾脏病患者，与安慰剂组相比，罗沙司他组血红蛋白和转铁蛋白血液水平显著升高。此外罗沙司他是一种口服药物，可以在家庭环境中使用，不需要常规静脉补铁，这可能简化患者的贫血治疗。

6.2. ESA

ESA 为 EPO 类似物，作为肾性贫血的主要药物之一。ESA 目前主要有三代：第一代是重组人红细胞生成素(rHuEPO)，为短效 ESA，国内以重组人红细胞生成素 α (Epoetin α)和重组人红细胞生成素 β (Epoetin β)为代表；第二代以达依泊汀 α 为代表，其经糖基化修饰后，药物半衰期延长；第三代以持续性促红细胞生成素受体激活剂(CERA)为代表，经过聚乙二醇修饰，药物半衰期更长[26]。

ESA 治疗可显著改善贫血症状。在 Delano 等研究了 37 例接受 ESA 治疗的血液透析患者，平均 Hct 从 19.8%增加到 31.5%。在另一项研究中，加拿大促红细胞生成素研究组随机分配 118 名患者接受安慰剂、低剂量 ESA 或高剂量 ESA 治疗。随访 6 个月后，安慰剂组的平均 Hb 浓度为 7.4 g/dL。在 ESA 处理组中，有 3 至 4 g/dL 的改善。

此外随着 Hb 浓度的升高, 应监测血压反应, 因为一些患者在治疗中血压会升高。建议初始 ESA 治疗期间每月检查铁的状态。随着 Hb 浓度的增加, 大量铁从储存组织转移到发育中的红细胞, 经常引起缺铁。这可能会限制 ESA 治疗的有效性[27]。

ESA 虽然在减少患者输血、改善贫血症状等方面有重要意义, 但也需注意 ESA 潜在的心脑血管事件、血栓栓塞和肿瘤等并发症[28]。

6.3. 铁剂

铁代谢异常是 DKD 肾性贫血的重要病因之一, 故维持铁代谢平衡对改善贫血意义重大。

专家共识推荐 DKD 肾性贫血患者无论是否接受 ESA 治疗, 如 NDD-CKD 和腹膜透析患者 SF < 100 $\mu\text{g/L}$ 和(或)TSAT < 20%; 血液透析患者 SF < 200 $\mu\text{g/L}$ 和(或) TSAT < 20%可启动补铁治疗; 如血液透析患者 SF>800 $\mu\text{g/L}$ 和(或)TSAT > 50%则停止补充铁剂。

口服铁剂相对便宜, 但存在消化道不良反应等副作用, 临床上常用的包括硫酸亚铁、琥珀酸亚铁、富马酸亚铁等, 吸收率通常为 10%~15%。静脉铁剂如右旋糖酐铁, 临床上可有发热、寒战等过敏反应, 但低分子量的右旋糖酐铁减少免疫原性而减少了过敏的发生率。有研究显示, 异麦芽糖酐铁作为新型静脉铁剂较蔗糖铁可更快速改善患者血红蛋白及复合心血管不良事件发生率更低[29]。各大指南对补铁的途径做出相应推荐, 针对透析的贫血患者应优先考虑静脉铁剂, 非透析的贫血患者可先采用 1~3 月的口服铁剂, 根据补铁的疗效及耐受性决定后续补铁方式。

6.4. 输血

输血作为重度肾性贫血的处理方式。国内相关指南建议, 肾性贫血患者在病情允许下应尽量避免输注红细胞, 从而降低输血反应的风险。在危急状况下、ESAs 治疗无效、ESAs 治疗存在较大风险时可考虑输血; 糖尿病肾病非急性贫血患者输血的决定应立足于贫血引起的症状的发生来确定, 而非现阶段 Hb 的阈值而定。对于糖尿病肾病考虑进一步行器官移植的患者, 应尽量避免输血, 从而减少移植后免疫排斥反应的发生几率[22]。

7. 展望

DKD 肾性贫血若不及时干预, 不仅使贫血难以纠正, 还可能会导致心血管意外的发生及生活质量的下降, 同时加速 DKD 的进一步恶化, 从而可能伴随着其并发症的进展。目前临床针对 DKD 肾性贫血已存在有效的治疗方式, 但临床上需持续关注患者的相关不良反应, 根据指南个体化用药, 以指导临床安全合理用药, 进一步提高疾病治疗效果及预后。

参考文献

- [1] 李敬, 樊星, 王倩, 等. 罗沙司他治疗糖尿病肾病并发肾性贫血的疗效及安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(5): 305-310.
- [2] Astor, B.C., Muntner, P., Levin, A., Eustace, J.A. and Coresh, J. (2002) Association of Kidney Function with Anemia. *Archives of Internal Medicine*, **162**, 1401-1408. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.12.1401>
- [3] Li, Y., Shi, H., Wang, W., Peng, A., Jiang, G., Zhang, J., et al. (2016) Prevalence, Awareness, and Treatment of Anemia in Chinese Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease. *Medicine*, **95**, e3872. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003872>
- [4] Locatelli, F., Minutolo, R., De Nicola, L. and Del Vecchio, L. (2022) Evolving Strategies in the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease: The HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors. *Drugs*, **82**, 1565-1589. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01783-3>
- [5] Feteh, V.F., Choukem, S., Kengne, A., Nebongo, D.N. and Ngowe-Ngowe, M. (2016) Anemia in Type 2 Diabetic Pa-

- tients and Correlation with Kidney Function in a Tertiary Care Sub-Saharan African Hospital: A Cross-Sectional Study. *BMC Nephrology*, **17**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0247-1>
- [6] Singh, D.K., Winocour, P. and Farrington, K. (2009) Erythropoietic Stress and Anemia in Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **5**, 204-210. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.17>
 - [7] Grossman, C., Dovrish, Z., Koren-Morag, N., Bornstein, G. and Leibowitz, A. (2014) Diabetes Mellitus with Normal Renal Function Is Associated with Anaemia. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **30**, 291-296. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2491>
 - [8] Loutradis, C., Skodra, A., Georgianos, P., Tolika, P., Alexandrou, D., Avdelidou, A., *et al.* (2016) Diabetes Mellitus Increases the Prevalence of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study. *World Journal of Nephrology*, **5**, 358-366. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i4.358>
 - [9] Idris, I., Tohid, H., Muhammad, N.A., A Rashid, M.R., Mohd Ahad, A., Ali, N., Sharifuddin, N., *et al.* (2018) Anaemia among Primary Care Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Chronic Kidney Disease (CKD): A Multi-centred Cross-Sectional Study. *BMJ Open*, **8**, e025125. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025125>
 - [10] McGill, J.B. and Bell, D.S.H. (2006) Anemia and the Role of Erythropoietin in Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, **20**, 262-272. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.08.001>
 - [11] 郑婧, 熊瑛, 张曙红, 等. 铁调素在肾性贫血中的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(11): 1914-1920.
 - [12] Vota, D.M., Crisp, R.L., Nesse, A.B. and Vittori, D.C. (2012) Oxidative Stress Due to Aluminum Exposure Induces Eryptosis Which Is Prevented by Erythropoietin. *Journal of Cellular Biochemistry*, **113**, 1581-1589. <https://doi.org/10.1002/jcb.24026>
 - [13] 林小珍, 周静. 肾性贫血原因及相关机制的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 62(4): 95-101.
 - [14] 王勾琴, 周小春, 王俭勤. TGF- β_1 相关 microRNA 在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(19): 3548-3550.
 - [15] Vlahakos, D.V., Tsioufis, C., Manolis, A., Filippatos, G., Marathias, K.P., Papademetriou, V., *et al.* (2019) Inhibition of the Renin-Angiotensin System in the Cardiorenal Syndrome with Anaemia. *Journal of Hypertension*, **37**, 2145-2153. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002111>
 - [16] Donnelly, L.A., Dennis, J.M., Coleman, R.L., Sattar, N., Hattersley, A.T., Holman, R.R., *et al.* (2020) Risk of Anemia with Metformin Use in Type 2 Diabetes: A Mastermind Study. *Diabetes Care*, **43**, 2493-2499. <https://doi.org/10.2337/dc20-1104>
 - [17] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, **352**, 837-853.
 - [18] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of Intensive Blood-Glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*, **352**, 854-865.
 - [19] Blicklé, J.F. (2001) Thiazolidinediones: Clinical Data and Perspectives. *Diabetes & Metabolism Journal*, **27**, 279-285.
 - [20] Liu, K.W., Dai, L.K. and Jean, W. (2006) Metformin-Related Vitamin B12 Deficiency. *Age and Ageing*, **35**, 200-201. <https://doi.org/10.1093/ageing/afj042>
 - [21] Bauman, W.A., Shaw, S., Jayatilleke, E., Spungen, A.M. and Herbert, V. (2000) Increased Intake of Calcium Reverses Vitamin B12 Malabsorption Induced by Metformin. *Diabetes Care*, **23**, 1227-1231. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1227>
 - [22] 陈晓洁, 王文健. 糖尿病肾病患者贫血的管理[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(8): 649-654.
 - [23] Ogawa, C., Tsuchiya, K. and Maeda, K. (2023) Hypoxia-inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3037. <https://doi.org/10.3390/ijms24033037>
 - [24] Fishbane, S., El-Shahawy, M.A., Pecoits-Filho, R., Van, B.P., Houser, M.T., Frison, L., *et al.* (2021) Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 737-755. <https://doi.org/10.1681/asn.2020081150>
 - [25] Zheng, Q., Yang, H., Fu, X., Huang, Y., Wei, R., Wang, Y., *et al.* (2020) The Efficacy and Safety of Roxadustat for Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 1603-1615. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa110>
 - [26] 陈珩, 马俊龙, 唐励静. 罗沙司他与同类 HIF-PHI 及 ESA 在肾性贫血治疗中的分析比较[J]. 中南药学, 2022, 20(9): 2100-2105.
 - [27] Fishbane, S. and Spinowitz, B. (2018) Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 423-435. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026>

-
- [28] Thavarajah, S. and Choi, M.J. (2019) The Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with CKD and Cancer: A Clinical Approach. *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 667-674. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.022>
- [29] Bhandari, S., Kalra, P.A., Berkowitz, M., Belo, D., Thomsen, L.L. and Wolf, M. (2020) Safety and Efficacy of Iron Isomaltoside 1000/Ferric Derisomaltose versus Iron Sucrose in Patients with Chronic Kidney Disease: The FERWON-NEPHRO Randomized, Open-Label, Comparative Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 111-120. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa011>