

血液透析患者贫血管理的临床实践与新进展

胡金树

罗田县人民医院, 湖北黄冈, 438600;

摘要: 血液透析作为终末期肾病患者主要的肾脏替代治疗手段之一, 贫血则是血液透析患者最为常见的并发症之一, 对患者的生活质量和预后有着严重影响。本文深入剖析血液透析患者贫血的发病机制, 探讨临床实践中的管理策略, 并阐述近年来的研究新进展, 旨在为临床医生提供更为全面的贫血管理思路, 以提升患者的治疗效果与生存率。

关键词: 血液透析; 贫血; 管理策略; 新进展

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 07. 038

引言

慢性肾脏病 CKD 已经变为全球性重要公共卫生问题。伴随病情发展到终末期肾病 ESRD, 患者通常必须进行血液透析治疗。超出 90% 的维持性血液透析患者具有不同程度的贫血症状, 这不但引起患者产生乏力、心悸、气短等不适症状, 也明显提高心血管事件的出现风险, 加快肾功能 worsening, 减少患者的生存率与生活质量。高效的贫血管理为血液透析患者综合治疗的关键组成部分。伴随对贫血发病机制研究的持续深入以及新型治疗药物的继续研发, 血液透析患者贫血管理策略持续改进。本文即将整合最新研究成果与临床指南, 对血液透析患者贫血管理的临床实践与新进展开展概述。

1 血液透析患者贫血的发病机制

血液透析患者贫血是多种因素共同作用的结果, 发病机制错综复杂, 各因素之间相互关联、相互影响, 形成恶性循环, 主要涵盖以下几个方面的深度机制解析:

1.1 促红细胞生成素 (EPO) 生成不足与信号传导障碍

肾脏间质成纤维细胞为 EPO 的主要来源。在肾单位许多破坏之际, EPO 分泌细胞数量显著缩减。慢性炎症状态下生成的一些干扰素 γ IFN γ 和肿瘤坏死因子 α TNF α 能立即遏制 EPO 基因转录, 减弱肾脏对于缺氧刺激的敏感性。EPO 受体 EPOR 信号通路异常也能减损 EPO 的作用。炎症因子能引发 EPOR 内在化分解, 缩减细胞膜表面功能性受体数量, 导致骨髓红系祖细胞对于 EPO 的反应性降低。最新研究显示, 表观遗传学调控如 DNA 甲基化异常或许介入 EPO 生成不足的过程, 部分尿毒症毒素能经由表观修饰遏制 EPO 基因表达。

1.2 铁代谢紊乱的多维机制

铁缺乏不只体现为单纯的铁储备不足, 亦关乎铁调

素 Hpcidin 膜铁转运蛋白 Ferroportin 轴的调节不正常。当慢性炎症, 肝脏合成的铁调素明显增高, 其和膜铁转运蛋白联结之后令其分解, 引发肠道铁吸收降低及巨噬细胞内铁放出阻碍, 构成功能性铁缺乏。血液透析患者经常伴随的代谢性酸中毒能压制十二指肠细胞色素 bDcytb 的活力, 更进一步减少肠道铁吸收率。铁调素水平也与血管内皮损伤紧密关联, 高铁调素状态可经由压制一氧化氮合成酶 NOS 活力, 恶化血管内皮机能紊乱, 造成贫血与心血管并发症的相互作用。

1.3 慢性炎症网络的级联效应

慢性炎症非因单一因素引发, 反倒是由 Toll 样受体 TLR 调控的天然免疫激发、肠道菌群失调、透析膜生物不相容性等多重机制推动。透析过程中, 内毒素经由透析膜微量渗入流入血液循环, 激发单核细胞表面的 TLR4 受体, 触发核因子 κ BNF κ B 信号通路, 造成 IL6、TNF α 等促炎因子大量分泌。这些因子不但遏制 EPO 生成和铁运用, 亦经由促进红细胞凋亡相关基因如 Bax 表现, 减少红细胞寿命。最新研究揭示, 炎症还能经由调节 microRNA 如 miR155 的表现, 遏制红系祖细胞繁殖发育, 给炎症性贫血的机制研究带来新视角。

1.4 红细胞损伤的多重靶点

血液透析过程中的机械剪切力能够引起红细胞膜脂质过氧化, 损害膜骨架蛋白如血影蛋白的结构, 生成棘形红细胞。尿毒症毒素如甲基胍、同型半胱氨酸能够经由氧化应激途径伤害红细胞膜, 减少其变形能力, 令其容易被脾脏去除。补体系统激发在红细胞伤害中也发挥重要作用, 生物相容性差的透析膜能够激发补体 C3a 和 C5a, 引发红细胞膜攻击复合物 MAC 生成, 造成细胞溶解。采用合成膜如聚砜膜能明显削减补体激发, 进而减低红细胞伤害程度。

1.5 其他协同致病因素

甲状旁腺功能亢进时,过高的甲状旁腺激素 PTH 能够立即遏制红系祖细胞增殖,并且经由增强破骨细胞活性引发骨髓纤维化,更甚挤压造血空间。铝中毒能够扰乱铁与原卟啉整合,遏制血红素合成,同期波及核糖体功能,引发红细胞发育障碍。营养不良状态下,必需氨基酸缺乏能够减少 EPO 受体呈现,而维生素 C 缺乏可能波及铁的摄取和运用,恶化贫血程度。

2 血液透析患者贫血管理的临床实践

2.1 贫血的精准评估体系

构建多方面评估体系是达成个性化治疗基石。常规指标,检测网织红细胞中血红蛋白含量 CHr, CHr 检测铁缺乏精确度优于常规铁代谢指标,CHr 低于 29pg 表明铁缺乏显著。潜在 EPO 药物反应较差患者,检测血液中可溶性 EPO 受体 sEPOR 含量, sEPOR 含量升高表明 EPO 受体消耗增多,需优化治疗策略。炎症情况检查联合高敏 C 反应蛋白 hsCRP 和白细胞介素 6IL6, hsCRP 高于 10mg/L,重视炎症干扰治疗贫血效果。基因检测如 EPO 基因单核苷酸多态性 SNP 检测,评估患者对 EPO 药物治疗反应,辅助确定初步治疗剂量。

2.2 铁剂治疗的精细化管理

2.2.1 静脉铁剂的个体化给药方案

针对体重>70kg 的严重缺铁患者,能使用负荷剂量疗法。用蔗糖铁为例,其总剂量测算公式是,体重 kg 乘目标 Hb 实际 Hbg/L 乘 0.24 加 500mg 储备铁,分次 5 10 次施药,能迅速改善铁缺乏。新型静脉铁剂如 ferric carboxymaltose FCM,拥有更加较高的分子量和稳定性,单次最大剂量可达 1000mg,适合于需要迅速补铁的患者。治疗过程中需要监控血清铁蛋白增速,如果每周增长>50 μg/L,表明铁负荷过重风险,应当中止施药。

2.2.2 口服铁剂的增效策略

对于轻度缺铁或维持治疗患者,可选用新型口服铁剂如多糖铁复合物,其胃肠道耐受性优于传统铁剂,每日 150-300mg 元素铁即可维持铁平衡。联合服用维生素 C (每日 500mg) 可将铁吸收率提高 3-4 倍,而避免与膳食纤维(>25g/d) 同服可减少铁剂结合沉淀。对于合并幽门螺杆菌感染的患者,根除治疗可使口服铁剂吸收率提高约 40%,显著改善治疗效果。

2.3 促红细胞生成素(EPO)治疗的动态优化

2.3.1 剂量调整的智能算法

采用“阶梯式”剂量调整策略:若 Hb 每月升高<10 g/L,可将 EPO 剂量增加 25%-50%;若 Hb 每月升高>20g

/L,剂量减少 25%-50%。引入治疗反应指数 (TRI) = (Hb 变化值/周 EPO 剂量) × 100, TRI<1.0 提示 EPO 抵抗,需排查炎症、感染或铁缺乏。长效 EPO 如 epoetin alfa pegol, 每 2 周给药一次,可维持稳定的血药浓度,减少短效制剂因峰谷波动导致的高血压风险,尤其适用于依从性差的患者。

2.3.2 EPO 抵抗的多维度干预

当 EPO 剂量>300U/kg/周仍无法达标时,需系统性排查原因:①炎症控制:对于 CRP>10mg/L 的患者,可短期使用非甾体类抗炎药(如布洛芬)或抗 TNF-α 生物制剂;②甲状旁腺管理:PTH>300pg/ml 时,优先使用拟钙剂(如西那卡塞),而非直接增加 EPO 剂量;③血管通路优化:减少不必要的抽血量(每次<5ml),采用自动化透析机的在线血容量监测技术,降低隐性失血。

2.4 炎症相关性贫血的跨学科管理

建立多个学科合作的工作方式,找到炎症的根本原因并进行具体处理,改进透析治疗方案,采用高通量透析或血液滤过技术,每次治疗 4 小时,能让 β2 微球蛋白的清除率提高 60%,从而减轻与透析相关的炎症问题。调整肠道微生态平衡,口服益生菌,比如双歧杆菌三联活菌,可以降低血浆中的内毒素含量,改善长期的轻度炎症,建议每天服用 10¹⁰CFU 的剂量,连续服用 12 周。提供营养支持,实施高蛋白饮食,每天每公斤体重摄入 1.2 至 1.5 克蛋白质,同时每天补充 2 克 ω3 脂肪酸,能有效抑制炎症因子的产生,提高 EPO 治疗的效果。

2.5 疑难病例的挽救性治疗

针对终末期 EPO 耐受患者剂量>500U/kg/周无效,能评估下列方案,红细胞生成刺激剂 ESA 结合 JAK 抑制剂,临床研究表明,鲁索替尼 5mg bid 能经由阻断炎症信号通路,令部分患者 Hb 提高 12g/L。干细胞移植,自体造血干细胞移植在少数难治性贫血患者中获得初步疗效,然而须提防移植关联并发症。人工红细胞输注,使用聚乙二醇化红细胞,半衰期可达 30 天,降低输血频率,然而尚处在 I/II 期临床试验阶段。

3 血液透析患者贫血管理的新进展

3.1 新型促红细胞生成素受体激动剂(ERA)的迭代升级

随后罗沙司他、达普司他以后,第三代 ERA 药物如 vadadustat 已经步入 III 期临床试验。其独特优势在于对脯氨酰羟化酶 PHD2 拥有更强选择性,能够于非干扰血管生成的条件下推动 EPO 生成,减少高血压风险。一项纳入 1200 例血液透析患者的全球多中心研究表明, vadadustat 组 Hb 达标率 100120g/L 是 78%,同罗沙司他组

76%相近,然而舒张压增加幅度降低 3.2mmHg。口服 ERA 药物同新型抗凝剂如利伐沙班没有明显药物相互作用,是合并血栓风险的患者给予了安全选择。

3.2 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 的机制拓展

HIFPHI 除了调节 EPO 和铁代谢以外,最新研究揭示其能经由激发 HIF1 α /BNIP3 通路,推动网织红细胞线粒体自噬,加快红细胞发育。于 IRONMAN 研究中,罗沙司他组患者的网织红细胞血红蛋白含量 CHr 恢复正常时间比 EPO 组减少 1.5 周,表明其对于红细胞生成的质量提升效果。HIFPHI 能增加血管内皮细胞 eNOS 表现,提升血管舒张功能,一项为期 24 个月的随访研究展现,罗沙司他组患者的颈动脉内膜中层厚度 CIMT 进展速率比 EPO 组减低 0.02mm/年,突出其心血管保护潜力。

3.3 基因治疗的突破性进展

CRISPRCas9 基因编辑技术在贫血治疗中获得里程碑式突破。2023 年发布的一项研究中,借助慢病毒载体将功能性 EPO 基因引入患者自体造血干细胞,再回植至体内,可令小鼠模型的 Hb 水平保持在正常范围达到 6 个月以上。另一项关于 TMPRSS6 基因调控铁调素的关键基因的编辑研究表明,去除该基因可令铁调素水平减少 50%,明显提升功能性铁缺乏,目前已推进非人灵长类动物实验阶段。基因治疗的关键挑战取决于载体安全性和长期表达稳定性,新型腺相关病毒 AAV 载体的开发有望解决这一问题。

3.4 细胞治疗的临床转化探索

间充质干细胞 MSCs 的旁分泌效应作为贫血治疗供给了新途径。MSCs 能释放肝细胞生长因子 HGF 和干细胞因子 SCF,推动红系祖细胞繁殖特化,与此同时压制 T 淋巴细胞激活,缓解炎症反应。一项 II 期临床试验表明,每星期静脉内注射 1×10^6 /kg MSCs,令血液透析患者的 EPO 剂量需求减少 30%,Hb 水平均值提高 9g/L。诱导多能干细胞 iPSCs 来源的红细胞输注技术已经在小鼠模型中达成,每毫升输注液包含 1×10^9 个成熟红细胞,保持循环 30 天超过,为稀有血型患者赋予希望。

3.5 人工智能 (AI) 在贫血管理中的应用

人工智能算法通过整合患者临床数据、实验室指标和基因信息,能够构建个性化治疗预测模型。IBM Watson 开发一套贫血管理系统,可以根据患者炎症状态、铁代谢参数和 EPO 基因多态性,推荐适合铁剂类型、EPO

剂量和监测频率,使血红蛋白达标时间缩短 23%。区块链技术用来建立跨医疗机构贫血管理数据库,实时监控患者治疗反应,发出 EPO 抵抗风险警告,欧洲部分医疗中心已经开始试点运行。

4 血液透析患者贫血管理的挑战与未来方向

医学研究获得显著进展,但管理方面仍需应对三个关键问题。首先,炎症差异明显,患者炎症原因涵盖感染、透析膜反应、自身免疫病等多种情况,差异显著,缺乏准确的分组方法。第二个问题是药物安全性,新型口服药物使用超过五年的安全数据不足,需关注肝脏和肾脏功能可能受到的潜在影响。第三个问题是医疗经济负担,HIFPHI 等新型药物价格较高,发展中国家患者难以负担购买。

未来研究将重点放在几个方向,研发专为特定炎症类型的药物,例如专为 TLR4 通路设计的小分子抑制剂。建立实时监测和智能调节的闭环系统,使用可穿戴设备持续检查血红蛋白和铁代谢指标,自主提醒患者用药。探索不使用 ESA 的治疗方案,利用基因编辑或细胞疗法重建身体生成 EPO 的能力。促进医保政策优化,建立基于疗效付费的药物机制,让更多患者负担得起新型疗法。

5 结论

血液透析患者贫血管理已经自单一提高 Hb 水平,转变统筹红细胞质量、炎症调控和心血管维护的多维度精确治疗。传统疗法的精益化使用与新型药物的革新突围互补共进,并且基因治疗、细胞治疗和 AI 技术的融合将要开创个性化医学的新时代。临床医生需坚持机制引导、灵活完善的原则,整合患者个体特征拟定全程管理方案,与此同时主动加入前沿研究,为了达成贫血的治愈性治疗夯实基础。

参考文献

- [1] 曾聪,董政,刘虹. 透析患者贫血治疗的最新进展[J]. 中国血液净化,2017,16(1):5. DOI:10.3969/j.issn.1671-4091.2017.01.015.
- [2] 程瑶. 促红细胞生成素治疗血液透析患者肾性贫血的临床研究进展[C]//2017 中国护理管理大会.《中国护理管理》杂志社,2017.
- [3] 耿莉丽,夏志新. 血液透析患者肾性贫血治疗药物的研究进展[J]. 健康之友,2020,000(006):283.

作者简介: 胡金树,1977.10,男,汉,本科,主治医师,科室:肾内科,研究方向:肾内科,血液科。