

铁剂在肾性贫血治疗中的临床应用

吴海婷, 李航*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 肾内科, 北京 100730

【摘要】铁绝对或相对缺乏是肾性贫血的重要原因,多种因素参与了铁紊乱的发生。临床上正确评估铁状态、纠正铁紊乱及合理选择用药对肾性贫血患者非常重要。本文就肾性贫血患者的铁状态评价、补铁的方式、常见的补铁药物及补铁的剂量等方面进行综述,同时强调补铁治疗之外应关注减轻炎症、改善铁利用。

【关键词】慢性肾脏病;肾性贫血;缺铁性贫血;补铁治疗

【中图分类号】R556;R977.5

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2021)08-0013-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.08.003

Clinical application of iron in the treatment of patients with renal anemia

WU Hai-ting, LI Hang*

Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】Deficiency of iron was an important cause of renal anemia absolutely or relatively. Many factors were involved in the occurrence of iron disorder. It was very important to evaluate iron status accurately, correct iron disorder and reasonably choose drugs for patients with renal anemia. This article reviewed the evaluation of iron status, ways of iron supplement, dosage of iron supplement and common iron supplement drugs in patients with renal anemia. It emphasized that besides iron supplement treatment, attention should be paid to reduce inflammation and improve iron utilization.

【Key words】chronic kidney disease; renal anemia; iron-deficiency anemia; iron therapy

贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的常见并发症。上海地区的流行病学调查数据显示,非透析CKD患者中贫血发生率为51.5%^[1]。透析人群中约60%未达到贫血治疗靶目标^[2]。铁缺乏是肾性贫血的重要原因,包括铁元素绝对或相对缺乏^[3]。CKD患者存在多种导致铁绝对缺乏的病因,包括纳差、食物中铁摄入及吸收减少,药物影响铁吸收(如磷结合剂、抑酸药等)、急慢性失血(使用抗凝剂、透析患者管路凝血等)等。而合并炎症状态、铁调素水平升高等则通过影响铁从储存池释放、转运、利用等途径导致相对铁缺乏。故铁剂的使用在肾性贫血患者中非常重要而普遍。

1 铁状态的评价

传统评价铁状态的标记物包括血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)。但其水平受炎症状况的影响。SF为储存铁的主要指标,合并急慢性炎症时,铁蛋白合成增加,但铁调节水平上升,实际能利用的铁反而减少。血清铁与转铁蛋白为负向急性期反应物,即炎症状态时水平下降,故而总铁结合力水平亦下降。鉴于CKD患者常存在炎症状态(基础病、肾功能不全本身),对于以上铁参数的解读应结合患者的全身情况^[4]。铁参数的联合使用更有价值。SF与TSAT同时下降提示绝对性铁缺乏;SF水平升高时

*通信作者:李航, E-mail: lihang9@hotmail.com

TSAT下降则提示存在相对性铁缺乏。SF及TSAT是临床中应用最为广泛的铁参数。

可溶性转铁蛋白受体为膜转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)水解而成,体内铁缺乏时水平升高,受炎症影响较小。但幼红细胞是含TfR最多的细胞,故而TfR不仅反映了铁的状态,也反映了骨髓中幼红细胞的数量。有证据表明可溶性TfR是机体在促红细胞生成素使用时造血能力的标记物^[5],而不适宜用作铁缺乏的判断。

铁调素是铁代谢途径中重要的调控因素,作用于膜铁转运蛋白,使其内化降解而不能将铁转运至循环内。铁调素水平被期待用于评估补铁的疗效,然而目前的研究尚不支持其应用于临床^[6]。

2 肾性贫血补铁时机及途径

国内外各大指南就肾性贫血患者的补铁时机及方式做了推荐。2018年的国内专家共识提出对非透析的贫血患者SF \leq 100 μ g/L或(和)TSAT \leq 20%时推荐补铁。腹膜透析患者SF \leq 100 μ g/L或(和)TSAT \leq 20%;血液透析患者SF \leq 200 μ g/L或(和)TSAT \leq 20%时推荐补铁治疗^[4]。2012年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)对补铁的时机把握得更宽,若患者有提升血红蛋白的需求而不希望启动促红细胞生成制剂(erythropoietic stimulating agent, ESA)治疗,或希望减少ESA用量时,只要SF \leq 500 μ g/L及TSAT \leq 30%即可考虑补铁^[7]。

铁剂的补充应优先选择口服还是静脉曾有过争论。无论在透析还是非透析CKD贫血患者中,静脉铁剂在补充铁储备、提升血色素方面明显优于口服铁剂^[8]。但有研究提出静脉铁剂的感染风险、心血管风险高于口服铁剂。REVOKE研究对比了67例静脉蔗糖铁及69例口服硫酸亚铁的CKD 3~4期缺铁性贫血患者,计划比较2年时肾小球滤过率的改变水平。但因静脉铁剂组的感染住院率及严重心血管事件发生率均更高而提前终止研究^[9]。但FIND-CKD研究则得出相反结论。FIND-CKD为目前最大的非透析CKD人群中比较口服与静脉铁剂的随机对照研究(random controlled trial, RCT)研究,共纳入626例患者,随机分配至静脉羧基麦芽糖铁高、低靶目标组,及

口服硫酸亚铁组。静脉羧基麦芽糖铁高靶目标组实现了更高的血红蛋白及SF水平,但并未增加不良事件发生率^[10]。其事后分析研究更详细地对比了3组患者累积不良反应、严重不良反应、感染、心脏事件的发生率,均未显现出显著差别^[11]。一项荟萃分析纳入了13个非透析CKD患者研究和11个透析人群研究,其结果未显示静脉及口服铁剂在安全性方面存在显著差异^[12]。各大指南对补铁的途径做出相应推荐,对透析的贫血患者应优先考虑静脉铁剂,非透析的贫血患者也可先采用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。具体的选择应结合患者实际情况。依从性差、口服铁剂不耐受、严重铁缺乏、既往口服效果不佳的患者支持静脉铁剂;而对静脉铁剂过敏、不具备输液条件、活动性感染等情况则支持口服铁剂。

3 补铁最佳剂量

应该给肾性贫血患者补充多少剂量的铁才是最佳的,并没有达成共识。高剂量铁剂的使用可纠正贫血、减少大剂量ESA使用带来的心脑血管风险。但对大剂量铁剂的顾虑仍未能消除。铁过载可能通过增加活性氧自由基而加重CKD患者的氧化应激、炎症和心血管疾病,增加感染的风险,加重2型糖尿病,加重神经和认知功能障碍^[13]。一项Meta分析汇总了7个RCT研究,15个观察性研究,发现高、低剂量静脉铁剂(RCT研究中高剂量铁剂组多为每月 >400 mg,观察性研究中高剂量铁剂组多为每月 >200 mg)感染及死亡风险并无显著差异^[14]。2019年发表的PIVOTAL研究纳入了2141例血液透析患者,随机分配至高、低剂量静脉蔗糖铁组。高剂量蔗糖铁组采用主动型策略,只要SF <700 μ g/L且TSAT $<40\%$ 即予以静脉铁每月400 mg。低剂量蔗糖铁组采用被动型策略,仅在SF <200 μ g/L或TSAT $<20\%$ 时才予以每月 <400 mg的铁剂。平均随访2.1年,高剂量铁剂组更快纠正贫血,降低ESA使用量;同时主要复合终点事件(非致死性心肌梗死、非致死性卒中、因心力衰竭住院或全因死亡)的发生率更低。高剂量并未增加感染发生率,通路血栓事件差异亦无统计学意义^[15]。铁剂的最佳使用量应是一个范围,既有效纠正贫血、减少ESA使

用量,亦避免铁过载。此剂量范围仍待更多研究提供证据,如上述 PIVOTAL 中规定的 $SF < 700 \mu\text{g/L}$ 且 $TSAT < 40\%$ 似是一个安全的范围。目前国内的专家共识提出铁剂治疗的目标范围 $SF < 500 \mu\text{g/L}$ 且 $TSAT < 50\%$ 。

4 新型铁剂介绍

4.1 口服铁剂

口服铁剂更便宜、更易使用,但肠道吸收不良、胃肠道不良反应发生率高而限制其疗效。常用的口服铁剂包括硫酸亚铁、琥珀酸亚铁、富马酸亚铁等,吸收率通常为 $10\% \sim 15\%$ 。在一项系统综述中,3271 例接受口服硫酸亚铁的患者中,近 $1/3$ 报告不良事件,最常见的是与胃肠道相关^[16]。因此对生物利用度更高、耐受性更佳的口服铁剂存在临床需求。枸橼酸铁近年来引起较多关注,可能与其补铁同时可改善 CKD 患者矿物质及骨代谢异常有关。较多研究已显示枸橼酸铁相较安慰剂可改善贫血、减少静脉铁使用、减少 ESA 使用量、减少住院天数^[17-19]。尚无枸橼酸铁与其他口服铁剂的直接对比研究,但其他研究提示枸橼酸铁的胃肠道耐受性较好。可能的解释是 3 价铁较 2 价铁对黏膜的刺激性要小^[20]。另一种新型口服铁剂麦芽醇铁是 3 价铁与麦芽醇的复合物,具有亲水亲脂性,以复合物的形式达到肠道黏膜,较亚铁盐有更好的吸收性。麦芽醇铁尤其被批准在炎症性肠病的贫血患者中使用。在非透析 CKD 患者中亦显示较安慰剂组改善贫血,耐受性好^[21]。既往不耐受硫酸亚铁者改为麦芽醇铁可改善贫血^[22]。脂质铁是由双层磷脂膜包被焦磷酸铁而成,被认为不经过传统的 2 价铁离子通道转运^[23],在体外试验中显示较硫酸亚铁更好的生物利用度^[24]。一项口服脂质铁对比静脉葡萄糖酸亚铁的研究显示,脂质体铁纠正贫血速度不及对照组,且停药血红蛋白不能维持,但不良事件发生率更低^[25]。

4.2 静脉铁剂

静脉铁剂采用碳水化合物壳包裹铁核的微颗粒,铁元素可逐渐释放入血而避免大量不稳定游离铁所致的毒性。20 世纪中叶,右旋糖酐铁静脉制剂进入临床应用,但有部分患者出现发热、寒战等过敏反应。

虽然危及生命的过敏性休克发生率低,但对静脉铁剂仍存在顾虑。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。20 世纪 90 年代,葡萄糖酸铁和蔗糖铁的问世给临床提供了安全、有效的静脉铁剂选择。但这 2 类药物碳水化合物壳较小,与元素铁的结合不如右旋糖酐紧密,给药后不稳定的游离铁释放增加^[26]。故而此 2 种铁剂不能大剂量使用,需采用多次给药方式。蔗糖铁在血透患者中应用最为广泛。但对于非透析及腹透患者,低频率、单次高剂量的静脉用药更为推荐^[27]。近 10 余年来,新型静脉铁剂的问世为低频高剂量的铁剂使用提供了选择。超顺磁性纳米氧化铁(Ferumoxytol),最初作为核磁共振成像造影剂开发,后证实是种有效的补铁药物。单次可使用剂量 510 mg ,与蔗糖铁在疗效和安全性方面相当^[28]。羧基麦芽糖铁(Ferric carboxymaltose, FCM)也有一个复杂碳水化合物壳,允许短时间补充大剂量铁,单次许可剂量 $< 20 \text{ mg/kg}$,每次不超过 1000 mg 。上文提及的 FIND-CKD 研究即采用 FCM,显示了较口服铁剂更好的疗效及相当的安全性。FCM 还因其改善缺铁心力衰竭患者(伴或不伴贫血)的心功能而被 2016 年欧洲心脏病学会指南推荐用于慢性心力衰竭伴铁缺乏患者^[29]。异麦芽糖酐铁是另一种新型静脉铁剂,可实现一次静脉滴注 $1000 \sim 2000 \text{ mg}$ (不超过 20 mg/kg)。有研究显示,异麦芽糖酐铁较蔗糖铁可更快速改善 CKD 患者血红蛋白,复合心血管不良事件发生率更低,而严重输液反应发生率差异无统计学意义^[30]。新型静脉铁剂单价更高,但考虑到减少患者反复随诊的护理、时间、交通等成本,对特定患者仍可能是更经济的方式。

5 纠正铁缺乏的其他方式

CKD 患者可通过直接补充铁剂纠正铁缺乏。但如上所述,CKD 患者除绝对铁缺乏外,尚存在铁储存量充足而利用减少的相对铁缺乏,仅补充铁剂常不能有效改善此类贫血,反而造成铁过载。故尚需直接补铁之外的其他策略。低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)可提升低氧诱导因子水平,诱导下游靶基因表达,通过多条途径改善 CKD 患者贫血。

其中包括降低铁调素;作用于2价金属离子转运体、十二指肠细胞色素B而增强肠道铁吸收;作用于转铁蛋白及其受体,促进铁转运;促进内源性促红细胞生成素生成等^[31]。各临床研究显示使用HIF-PHI后患者铁代谢参数得到改善^[32],在不补充铁剂的前提下依然可纠正贫血。HIF-PHI纠正贫血疗效不受炎症状态影响^[33]。鉴于铁调素在铁代谢中的重要作用,BMP6-HJV-SMAD抑制剂、IL-6/STAT3抑制剂等作用于铁调素调控途径的药物亦在研发中^[34]。此外,应通过避免感染、控制基础病(如类风湿关节炎、炎症性肠病)、减少经导管透析等方式尽可能减轻体内炎症状态、改善铁利用、纠正贫血。

综上,铁缺乏在肾性贫血患者中普遍存在,应结合患者具体情况选择补铁途径及剂量。新型铁剂的应用为患者带来更好的安全性及便捷性。减轻炎症、改善铁利用亦是纠正铁缺乏的策略之一。

【参考文献】

- [1] Li Y, Shi H, Wang W M, 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.
- [2] Zhou Q G, Jiang J P, Wu S J, et al. Current pattern of Chinese dialysis units: a cohort study in a representative sample of units [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(19):3434-3439.
- [3] Fernando V, Hörl Walter H, Iain C M, et al. PRE-dialysis survey on anaemia management [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(1):89-100.
- [4] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018修订版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(11):860-866.
- [5] Gaweda A E. Markers of iron status in chronic kidney disease [J]. *Hemodial Int*, 2017, 21(Suppl):S21-S27.
- [6] Carlo A G, Andreas H B, Fernando C, et al. Hepcidin response to iron therapy in patients with non-dialysis dependent CKD: an analysis of the find-CKD trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0157063.
- [7] KDIGO. Summary of recommendation statements [J]. *Kidney Int*, 2011, 2(4):283-287.
- [8] Daniel S, Benaya R Z, Tomer A, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5):677-690.
- [9] Rajiv A, John W K, Maria K P. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4):905-914.
- [10] Iain C M, Andreas H B, Fernando C, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11):2075-2084.
- [11] Simon D R, Carlo A G, Andreas H B, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(9):1530-1539.
- [12] Daniel S, Benaya R Z, Tomer A, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5):677-690.
- [13] Nosratola D V. Safety issues in Iron treatment in CKD [J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(2):112-118.
- [14] Ingrid H, David C, Mathieu B, et al. Safety of intravenous iron in dialysis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(3):457-467.
- [15] Iain C M, Claire W, Stefan D A, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(5):447-458.
- [16] María Jesús C H, Camil C B, Santiago P, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(4):291-303.
- [17] Geoffrey A B, Martha S B, Gerard S, et al. A pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the treatment of advanced CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(8):1495-1504.
- [18] Pablo E P, Steven F, Robin D L W, et al. Hemoglobin response to ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease and iron deficiency anemia [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(6):e154-e156.
- [19] Keitaro Y, Masafumi F, Takashi A, et al. Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate on anaemia management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: ASTRIO study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8877.
- [20] Pablo E P, Steven F, Tomas G. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(4):272-291.
- [21] Adonice K, Kaley A P, Michelle Z F. Ferric maltol: a new oral iron formulation for the treatment of iron deficiency in adults [J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(2):222-229.
- [22] Harvey R S, Reffitt D M, Doig L A, et al. Ferric trimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(9):845-848.
- [23] Angela F, Elisa B, Letizia M, et al. Ex vivo and in vivo study of Sucrosomial® iron intestinal absorption and bioavailability [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2722.
- [24] Tarantino G, Brilli E, Zambito Y, et al. Sucrosomial iron: a new highly bioavailable oral iron supplement [J]. *Blood*, 2015, 126(23):4561.
- [25] Antonio P, Eleonora R, Massimo S, et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(4):645-652.
- [26] Michael A, Iain M. The available intravenous iron formulations: history, efficacy, and toxicology [J]. *Hemodial Int*, 2017, 21(Suppl):S83-S92.
- [27] Smita P, Jessica G, Ben A J P, et al. Management of Anaemia in Chronic Kidney Disease: Summary of Updated NICE Guidance [J]. *BMJ*, 2015, 350:h2258.

- [28] Iain C M, William E S, Justin M, et al. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(4):705-712.
- [29] Piotr P, Dirk J V, Josep C C, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency [J]. Eur Heart J, 2015, 36(11):657-668.
- [30] Sunil B, Philip A K, Mario B, et al. 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 [J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36: 111-120.
- [31] Francesco L, Steven F, Geoffrey A B, et al. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients[J]. Am J Nephrol, 2017, 45(3):187-199.
- [32] Li J, Xie Q H, Li Y, et al. Effects of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors on iron regulation in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and Meta-analysis [J]. Pharmacol Res, 2021, 163:105256.
- [33] Chen N, Hao C M, Liu B C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis [J]. N Engl J Med, 2019, 381(11):1011-1022.
- [34] Holger S, Wolfgang J. Investigational therapies for renal disease-induced anemia [J]. Expert OpinInvestig Drugs, 2016, 25(8):901-916.

收稿日期:2021-04-21 本文编辑:杨昕

“医师、药师在DRG实施中的作用”征文通知

按照医保支付制度改革目标要求,国家医疗保障局先后启动了按疾病诊断相关分组付费(DRG)和按病种分值付费(DIP)试点工作。

为了解DRG试点工作进展,及时总结经验,为DRG工作在全国范围的推广建立可行性标准,《临床药物治疗杂志》拟征集以“医师、药师在DRG实施中的作用”为主题的相关论文,包括与DRG相关的综述、述评、专家看法、论著及药事管理等。文稿应具备科学性、新颖性和实用性,要求数据真实、论点明确、层次清楚、文理通顺。综述类文章5000~6000字,论著类文章4000~5000字。撰写要求请参考本刊投稿须知。

欢迎各界学者积极踊跃投稿。来稿请注明“医师、药师在DRG实施中的作用”征文,稿件通过终审后择优发表。

截稿日期:2021年12月31日

投稿网址:www.lcywzlzz.com

编辑部地址:北京市朝阳区北三环中路2号院小二楼207

联系电话:任洁 13521261115,郭美晨 13911900320

邮箱:zazhi@vip.sina.com