

维持性血液透析患者并发肾性贫血的研究进展[▲]

丘宝珍 朱兴华 杜春荔 陈璐

(梅州市人民医院血液净化中心,广东省梅州市 514031)

【摘要】 肾性贫血是维持性血液透析患者的常见并发症,严重影响患者的生活质量。目前维持性血液透析患者肾性贫血的治疗主要包括口服药物、中药调理、健康教育等,可在一定程度上提高患者血红蛋白水平,但在安全性、疗效持续性及经济负担方面仍存在一定的局限。本文通过对维持性血液透析患者肾性贫血的现状、病理生理学基础及其治疗策略进行综述,为临床治疗该类患者提供更为全面的参考。

【关键词】 维持性血液透析;肾性贫血;红细胞生成素;低氧诱导因子;综述

【中图分类号】 R 692.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2026)03-0414-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2026.03.17

维持性血液透析是治疗末期肾病患者的重要手段之一,而肾性贫血作为其常见的并发症,对患者的生活质量和预后具有重大影响^[1-2]。肾性贫血因肾功能衰竭导致促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)生成不足及铁利用障碍引起,当前治疗肾性贫血的主要方法包括使用红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)和铁剂,以及新兴的低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHIs)^[3]。尽管这些治疗策略在提高患者血红蛋白水平方面取得了一定的进展,但在安全性、疗效持续性和经济负担等方面仍存在不足。本文就维持性血液透析患者肾性贫血的现状、病理生理学基础及其治疗策略进行综述,以期为临床治疗该类患者提供参考。

1 维持性血液透析患者肾性贫血的现状

我国维持性血液透析患者肾性贫血患病率高达90%^[4],尽管通过推广标准化诊疗方案及强化患者管理措施使血红蛋白达标率(血红蛋白 \geq 110 g/L)有所提升,但实际达标率仍低于指南推荐的目标值,整体疾病控制效果未达预期^[5]。我国目前的维持性血液透析患者肾性贫血治疗达标率约40%^[6],这表明我国在肾性贫血的治疗方面仍存在较大的改进空间。肾

性贫血不仅会加重患者的心脏负担,增加心血管疾病发生风险,还会引发疲劳、气短等症状,严重威胁患者的身心健康。此外,肾性贫血会导致患者的认知功能下降和情绪波动,进一步影响其生活质量。郭亚东等^[7]研究表明,接受贫血治疗的血液透析患者的生活质量简表心理维度得分更高,说明及时干预贫血有助于改善患者的心理状况。因此,对于维持性血液透析患者,及时诊断和治疗肾性贫血不仅对改善其生理功能至关重要,更对维护其心理健康、提升生活质量具有重要意义。

2 肾性贫血的病理生理学基础

2.1 EPO生成不足 EPO是红细胞生成的关键调控因子,通过结合骨髓中红系祖细胞表面的EPO受体,激活EPO/EPO受体/Janus激酶2信号通路,促进红系祖细胞的增殖和分化,从而增加红细胞的生成。肾性贫血是肾功能衰竭导致EPO生成减少,从而影响红细胞的生成^[8]。EPO的生成和分泌受细胞内的缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1复合体调控,该复合体由HIF-1 α 和HIF-1 β 两个亚基组成。在正常氧条件下,HIF-1 α 经脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)羟基化修饰后,通过von Hippel-Lindau蛋白识别形成E3泛素连接酶复合体,经泛素-蛋白酶体系统降解,从而

[▲]基金项目:梅州市社会发展科技计划项目(2025C0301001)

第一作者简介:丘宝珍,硕士,副主任医师,研究方向为肾内科血液净化。

抑制EPO合成^[9]。在低氧条件下,PHD的活性受到抑制,HIF-1 α 羟基化减少,HIF-1 α 的稳定性增加,从而上调EPO基因的表达^[10]。慢性肾脏病导致肾促红细胞生成素产生细胞(renal erythropoietin-producing cells, REPCs)的数量减少或功能受损,直接影响EPO的合成。此外,肾脏疾病进展可能导致REPCs向肌成纤维细胞的表型转化,进一步减少EPO的合成。

2.2 炎症损伤 维持性血液透析患者常伴慢性炎症,这不仅影响机体对铁的吸收,还可能抑制骨髓对EPO的反应,表现为EPO抵抗^[11]。Chen等^[12]研究发现,慢性肾脏病患者中持续的微炎症状态可激活肝脏中铁调素合成,影响铁的吸收和利用。这一过程主要与白细胞介素(interleukin, IL)-6通过与其受体结合,触发Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路的磷酸化作用,进而促进铁调素编码基因HAMP的表达有关。同时,微炎症状态还激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLR family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎性小体,通过感受细胞外的病原体相关分子模式和损伤相关分子模式,激活Toll样受体和核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路,促进无活性IL-1 β 和IL-18前体的生成^[13]。NLRP3炎性小体的活化导致pro-Caspase-1裂解为活性的Caspase-1,进而促使IL-1 β 和IL-18成熟与释放,加重肾脏的炎症反应和肾间质纤维化。

2.3 铁调素过度表达与铁代谢失衡 HIF是一种在低氧状态下激活的转录因子,在慢性肾病导致的肾功能衰竭中促进EPO基因的转录,进而增强EPO的合成^[14]。然而,在肾性贫血患者中,尽管存在低氧刺激,但肾脏对HIF的反应减弱,导致EPO合成不足。铁调素是由肝脏产生的一种肽类激素,能够调节铁代谢,其在肾性贫血患者中的表达升高,通过减少肠道对铁的吸收,促进铁在巨噬细胞中的积累,从而降低铁的生物可用性,影响红细胞的生成和成熟,进而加重贫血^[15]。此外,铁调素水平的升高也可能抑制骨髓对EPO的利用,导致EPO抵抗的发生^[16]。

2.4 体内毒素积累 在肾脏疾病患者中,肾小球滤过率降低,体内毒素如多胺类物质、喹啉酸、甲状旁腺激素等排泄受阻^[17-18],导致这些物质在体内积累。这些毒素的积累对骨髓红系细胞的发育和红细胞的

生成具有直接的抑制作用,从而加重肾性贫血。多胺类物质在体内积累会抑制红细胞的增殖,从而导致贫血;喹啉酸则通过抑制红系祖细胞的增殖及血红蛋白的合成,进一步加剧贫血;甲状旁腺激素的增加不仅升高血钙水平,还增加红细胞内的钙离子浓度,导致红细胞膜的渗透性增加,导致红细胞更容易破裂,缩短其生存周期。总之,这些因素共同作用,导致血液透析患者红细胞生成受阻,促进肾性贫血的发生。虽然血液透析在一定程度上替代了肾脏的排泄功能,但血液透析主要清除的是小分子物质,对大分子蛋白结合物的清除效率仍然有限,使得血液透析患者仍面临贫血的挑战^[14]。

3 维持性血液透析患者肾性贫血的治疗策略

3.1 药物治疗

3.1.1 ESAs:目前在维持性血液透析患者肾性贫血的治疗主要依赖于ESAs。ESAs通过模拟肾皮质间质细胞正常分泌EPO的功能,直接作用于骨髓造血干细胞,促进血红蛋白合成及红细胞的成熟与释放,从而改善贫血^[19]。目前市场上有不同代次的ESAs,包括短效重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)及其长效制剂(达依泊汀 α 、持续性红细胞生成素受体激动剂等)^[20-21]。长效ESAs因其改良的糖基化结构而半衰期更长,能够减少给药频次^[22]。然而,使用ESAs亦存在一定的风险。Sakaguchi等^[23]对194 698例使用ESAs的血液透析患者的死亡风险进行调查,结果显示,使用长效ESAs的患者死亡风险比使用短效ESAs患者高13%,其原因可能为长效ESAs与心血管不良事件风险相关。此外,部分患者对ESAs表现出低反应性,可能与机体炎症水平、铁代谢紊乱或EPO受体表达下降等因素相关^[24]。目前已有学者对铁代谢和红细胞生成调节相关的生物标志物进行探索及研究,以更好地预测患者对ESAs的治疗反应,从而为患者提供个性化的治疗方案^[25]。综上,ESAs通过刺激红细胞生成来改善贫血,但其应用需谨慎,应确保选择最低有效剂量,密切监测治疗反应及潜在副作用,以降低心血管不良事件风险。

3.1.2 铁剂:在维持性血液透析患者肾性贫血治疗中,铁剂的使用至关重要。由于肾功能衰竭引起的

透析管路残留血液和饮食限制,许多血液透析患者会出现铁缺乏或铁储存不足,从而降低机体对ESAs的反应性。铁剂通过补充铁元素,维持机体血红蛋白水平,从而改善贫血症状。铁剂的给药途径包括口服和静脉注射,口服铁剂虽使用方便,但由于肾性贫血患者常伴有胃肠道功能障碍,其生物利用度较低^[26]。相比之下,静脉注射铁剂可迅速提高机体血红蛋白水平,减轻贫血症状,且不良反应较少,是维持性血液透析患者肾性贫血中更为推荐的补铁方式^[27]。然而,静脉注射铁剂在快速补铁的同时,也需警惕过敏反应,以及溶媒的选择和用量等问题^[28]。随着新型口服铁剂的开发,未来可能会提供给患者更多的治疗选择,以便更好地管理肾性贫血。

3.1.3 铁调素拮抗剂:铁调素由肝脏产生,是调节体内铁稳态的重要肽类激素。在肾性贫血的患者中,铁调素水平异常升高,影响铁的生物利用率与红细胞的生成^[29]。在肾性贫血的治疗研究中,铁调素拮抗剂PRSO80展示巨大的应用潜力。PRSO80通过与铁调素竞争性结合,有效地抑制其活性,增加血清中可用铁浓度,提高转铁蛋白水平,从而改善贫血状况^[30]。这种机制的发现为肾性贫血的治疗提供新的方向,尤其是对于那些对传统ESAs治疗反应不佳的患者。尽管目前该研究仍处于初级阶段,但提示了PRSO80在提高血液透析患者铁水平和改善贫血方面的潜在效果。未来的研究将进一步验证其疗效和安全性,有望为肾性贫血患者提供更多的治疗选择。

3.1.4 HIF:HIF-PHIs类药物如罗沙司他,通过抑制PHD活性,模拟低氧环境,从而稳定HIF- α ,增加内源性EPO的生成,促进红细胞生成。罗沙司他是国家药品监督管理局首个批准的HIF-PHIs类药物,可通过口服给药,不受饮食和血液透析影响,具有良好的便利性和患者依从性。罗沙司他通过上调EPO基因的表达和提高转铁蛋白受体的表达,改善铁代谢,降低铁调素水平,从而有效缓解肾性贫血^[31]。Song等^[32]研究表明,接受罗沙司他治疗24周后,30例维持性血液透析合并贫血患者的血红蛋白水平增加,其中93.3%的患者血红蛋白水平较基线提高超过10 g/L。值得注意的是,Zheng等^[33]评估罗沙司他和ESAs对肾性贫血患者甲状腺功能的影响,结果显示,罗沙司他组患者的甲状腺激素水平显著降低,罗沙司他可能导致更高的甲状腺功能障碍风险。因此,关于罗

沙司他的安全性和长期疗效还需进一步验证,虽然有研究表明其在安全性和疗效方面与传统ESAs相当,但罗沙司他仍存在血栓风险、高钾血症等问题,仍需要更多临床研究支持。

3.1.5 成纤维细胞生长因子23抑制剂:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)23抑制剂是一类靶向FGF23信号通路的药物,FGF23主要通过调节磷酸盐代谢,影响心血管健康,并通过对铁代谢和红细胞生存周期的调节。研究表明,FGF23水平的升高与慢性肾病患者的心血管死亡风险增加相关^[34]。此外,动物实验研究结果表明,抑制FGF23信号通路可以刺激红细胞的生成并减少其凋亡,同时提高铁蛋白水平,这为肾性贫血的治疗提供了新的策略^[35]。然而,尽管FGF23抑制剂在动物实验中显示出潜在治疗效果,但在肾性贫血患者中应用的有效性和安全性还有待进一步验证。

3.2 中医治疗 中医在维持性血液透析患者肾性贫血的治疗中体现出独特优势,其核心策略是通过补气健脾益肾、理气、理胃,来改善胃肠功能,从而间接改善肾性贫血。由于血液透析患者常伴有营养不良和胃肠功能紊乱,中医通过调理脾胃功能,增强食物营养素的消化吸收,进而有助于改善贫血。采用补气健脾益肾的复合草药,包括麦芽、黄芪、党参等,能改善患者的食欲、腹胀等症状,同时提高血红蛋白水平^[36]。此外,使用尿浊清胶囊、保肾抗衰胶囊和复肾胶囊等中药制剂,有效减少肾性贫血患者的中医症状积分并改善治疗总有效率^[37]。这些治疗方法不仅针对肾性贫血患者症状进行调理,还能改善其营养状态,提高其生活质量。

3.3 疾病教育和改善生活方式 在维持性血液透析患者中,肾性贫血的治疗效果受医务人员对患者的疾病教育水平影响,研究表明,通过加强用药指导、营养管理和监测依从性教育,可有效提高患者治疗配合度^[38]。通过对患者进行疾病教育,能使患者更好地理解病情及治疗的重要性,从而更有效地管理贫血和其他透析相关的并发症。多学科团队在肾性贫血患者的疾病教育中起核心作用,肾脏病专家、护士、营养师和社工协作合作,为患者提供全面的教育方案^[39]。教育干预具体内容包括肾性贫血的机制、血液透析过程中的血流动力学监测,以及铁剂和EPO等药物的知识普及。此外,多学科团队干预还可以

对患者情感和心理方面的需求提供支持,帮助他们调整对慢性病的心理预期和生活方式。Sheikh等^[40]研究表明,基于计划行为模型的教育干预可以有效提高肾性贫血患者对疾病管理的认知和依从性,其通过增强患者对治疗计划的理解和接受程度,有效提升了其自我管理能力和从而有助于改善治疗效果。近年的研究亦强调了自我管理在血液透析患者中的重要性,即通过增强患者自我监测和自我管理能力来改善其健康状况^[41]。

4 小结与展望

肾性贫血严重影响维持性血液透析患者的生活质量,当前维持性血液透析患者肾性贫血的治疗主要依赖ESAs、铁剂、HIF-PHIs等,这些药物能有效提高血红蛋白水平,改善症状,但仍面临安全性风险、疗效持续性不足及较高的经济成本等挑战。中医治疗肾性贫血则强调整体调节和功能恢复,在改善贫血方面展现出独特优势。未来的研究应关注开发更安全、持续且经济的治疗策略,特别是探索个性化医疗方案和新型药物的潜力,以更有效地改善维持性血液透析患者肾性贫血的治疗效果,提升患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] 龚艳琳,郜欣悦,陈静,等.维持性血液透析患者益处发现体验的质性研究[J].中华护理杂志,2024,59(2):164-169.
- [2] Li YL, Cheng F, Chen Y, et al. Effect of Traditional Chinese Medicine Bailing capsule on renal anemia in maintenance hemodialysis patients: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(15): e29086.
- [3] 徐秋郁,陈罡,李雪梅.Erythroferrone在铁代谢与肾性贫血中的研究进展[J].中华肾脏病杂志,2023,39(12):951-956.
- [4] 李明珠,詹亚,蒲蕾,等.四川地区维持性血液透析患者肾性贫血达标情况调查[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2022,31(4):346-350.
- [5] 李梅,黄楠,杨春霞,等.影响长期维持性血液透析患者发生肾性贫血的危险因素分析[J].昆明医科大学学报,2019,40(10):125-130.
- [6] Ni Z, Jin H, Jiang G, et al. A Telemedicine-based registration system for the management of renal anemia in patients on maintenance hemodialysis: multicenter study [J]. *J Med Internet Res*, 2019, 21(5): e13168.
- [7] 郭亚东,杜银科,殷淑惠,等.辽宁地区部分城市553例透析患者生活质量调查及影响因素分析[J].中国实用内科杂志,2023,43(12):1023-1027,1043.
- [8] Geng GF, Liu JH, Xu CL, et al. Receptor-mediated mitophagy regulates EPO production and protects against renal anemia [J]. *Elife*, 2021, 10: e64480.
- [9] Cui L, Zhang L, Li J, et al. Correlation between ultrafiltration rate and hemoglobin level and erythropoietin response in hemodialysis patients [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2296609.
- [10] Sadeghi F, Kardar GA, Bolouri MR, et al. Overexpression of bHLH domain of HIF-1 failed to inhibit the HIF-1 transcriptional activity in hypoxia [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 25.
- [11] Liu WS, Lin CH, Tan AC, et al. The associations between erythropoietic response with inflammation markers and perfluorinated chemicals in hemodialysis patients [J]. *Healthcare*, 2023, 11(3): 442.
- [12] Chen Z, Lin Y, Wang J, et al. Relationship between compound α -ketoacid and microinflammation in patients with chronic kidney disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2024, 30(8): 589-596.
- [13] Kambara T, Shibata R, Sakamoto Y, et al. Impact of HIF prolyl hydroxylase inhibitors in heart failure patients with renal anemia [J]. *BMC Res Notes*, 2024, 17(1): 60.
- [14] Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Key unsolved issues in kidney replacement therapy [J]. *J Intern Med*, 2021, 290(3): 749-751.
- [15] Flores SRL, Nelson S, Woloshun RR, et al. Intestinal iron absorption is appropriately modulated to match physiological demand for iron in wild-type and iron-loaded HAMP (hepcidin) knockout rats during acute colitis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252998.
- [16] Manna S, Chakrabarti SS, Singh R, et al. Serum hepcidin level with iron profile assay might replace bone marrow iron study as a diagnostic tool for evaluation of anemia in elderly without chronic renal disease [J]. *J Family Med Prim Care*, 2025, 14(1): 356-362.
- [17] Luo D, Lu XH, Li Y, et al. Metabolism of polyamines and kidney disease: a promising therapeutic target [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2023, 9(6): 469-484.
- [18] Hawley CM, Holt SG. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(Suppl 2): 47-50.

- [19] 李 燕,李俊萍,赵 峰,等.蔗糖铁注射液联合促红细胞生成素治疗肾性贫血的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(17):1984-1988.
- [20] Szczesny D, Mołoniewicz K, Markuszewski MJ, et al. Proof-of-concept study on improved efficacy of rHuEPO administered as a long-term infusion in rats[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(5): 1264-1270.
- [21] Mazahir R, Anand K, Pruthi PK. Comparison of darbepoetin alpha and recombinant human erythropoietin for treatment of anemia in pediatric chronic kidney disease: a non-inferiority trial from India[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(1): 101-109.
- [22] Masumoto M, Kuragano T, Takata CS, et al. Long-acting erythropoiesis-stimulating agent (ESA) induces physiological erythropoiesis *via* improvement of iron availability[J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(5): 1079-1084.
- [23] Sakaguchi YSE, Hamano T, Wada A, et al. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(6): 1037-1048.
- [24] Bandach I, Segev Y, Landau D. Experimental modulation of interleukin 1 shows its key role in chronic kidney disease progression and anemia[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6288.
- [25] Camaschella C, Pagani A, Silvestri L, et al. The mutual crosstalk between iron and erythropoiesis[J]. Int J Hematol, 2022, 116(2): 182-191.
- [26] 胡 靖,胡向荣,李小霞,等.铁缺乏症患者缺铁程度对口服铁剂吸收的影响[J].中华血液学杂志,2021,42(5): 402-406.
- [27] 肖若薇,李 薇,孙文韬,等.使用静脉铁剂的住院患者贫血治疗现状真实世界研究[J].临床药物治疗杂志, 2022,20(6):67-71.
- [28] 贝世芳,戚雪勇,王 娜,等.284例静脉用铁剂不良反应的调查研究 and 报告质量分析[J].现代药物与临床, 2021,36(11):2413-2417.
- [29] Renders L, Budde K, Rosenberger C, et al. First-in-human phase I studies of PRS-08022, a hepcidin antagonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0212023.
- [30] Hohlbaum AM, Gille H, Trentmann S, et al. Sustained plasma hepcidin suppression and iron elevation by anticalin-derived hepcidin antagonist in cynomolgus monkey[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(7): 1054-1065.
- [31] 钟婉平,李爱婷,苏晓燕,等.罗沙司他与重组人促红素治疗维持性血液透析肾性贫血有效性及经济性评价[J].中国药业,2025,34(2):101-105.
- [32] Song J, Chen XJ, Zhou LS, et al. Roxadustat treatment for erythropoiesis-stimulating agent-hyporesponsive anemia in maintenance hemodialysis patients[J]. J Int Med Res, 2023, 51(10): 3000605231204475.
- [33] Zheng XM, Jin YY, Xu T, et al. Thyroid function analysis after roxadustat or erythropoietin treatment in patients with renal anemia: a cohort study[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2199093.
- [34] Liu D, Yang F, Zhang S, et al. Significance of changes in FGF23 levels in childhood primary nephrotic syndrome and children who progress to end-stage renal disease[J]. Exp Ther Med, 2023, 26(2): 390.
- [35] Daryadel A, Bettoni C, Haider T, et al. Erythropoietin stimulates fibroblast growth factor 23 (FGF23) in mice and men[J]. Pflugers Arch, 2018, 470(10): 1569-1582.
- [36] 刘天成,王鹏飞.益肾补脾方对维持性血液透析肾性贫血患者生活质量及微炎症状态的影响[J].辽宁中医杂志,2021,48(3):78-81.
- [37] 郑 丽,刘 明,孙雪林.基于数据挖掘的中药治疗肾性贫血的用药规律研究[J].中国药房,2023,34(5): 591-594,619.
- [38] 王延玲,赵红艳,苏长敏,等.聚焦解决模式下健康教育对非知识型老年维持性血液透析患者自我管理能力的干预[J].中国老年学杂志,2021,41(20):4590-4592.
- [39] 夏京华,宋 丹,朱文博,等.多学科协作团队模式下透析期间运动干预改善老年维持性血液透析病人生活质量及睡眠质量的效果研究[J].实用老年医学,2021,35(12): 1254-1257.
- [40] Sheikh V, Barati M, Khazaei S, et al. Factors related to treatment adherence behaviors among old-age hemodialysis patients in Hamadan, Iran: the application of the extended theory of planned behavior during Covid-19 pandemic[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 58.
- [41] 孟令强,董 伟,陈秀敏,等.自我管理集束干预对终末期肾病血液透析患者临床依从性和治疗结局的作用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2021,30(11): 1011-1016.

(收稿日期:2026-01-04 修回日期:2026-03-10)