

儿童慢性肾脏病贫血的发病机制及治疗进展[▲]

陈秀萍 雷凤英*

(广西医科大学第一附属医院儿科,广西南宁市 530021)



雷凤英,医学博士,主任医师,现任广西医科大学第一附属医院儿科一病区副主任。目前主要学术任职:中华医学会儿科学分会青年委员,中华医学会儿科学分会肾脏学组委员,亚太医学儿童肾脏免疫分会常务委员,广西医学会儿科学分会委员兼秘书,广西医学会儿科学分会肾脏学组委员兼秘书,广西医师协会儿科医师分会委员,广西妇幼保健协会肾脏风湿免疫分会副主任委员。主要从事儿童肾脏疾病的临床和基础研究,擅长儿童免疫相关性肾病、遗传性肾脏疾病、慢性肾脏病和尿毒症的临床诊治,致力于探究儿童慢性肾脏病、尿毒症的发病机理和临床管理模式。参与国家自然科学基金课题研究2项、省部级课题2项;主持厅级及横向课题5项,发表学术论文20余篇。获广西自然科学奖二等奖2项(排名第二和第三)。

【提要】 贫血是儿童慢性肾脏病(CKD)常见的并发症,多始发于CKD 3期,常表现为乏力不适、食欲不振、运动耐力差等,严重时会出现头晕、呼吸困难及心血管相关表现,严重影响儿童的生长发育和生活质量。贫血不仅仅是CKD的临床表现,更是疾病进展的重要标志,需引起重视。当前研究显示,儿童CKD贫血的病因复杂,涉及促红细胞生成素(EPO)抵抗或产生相对不足、红细胞生成原料不足、细胞因子抑制作用等多种因素。本文就儿童CKD贫血的发病机制及治疗进展进行综述,特别是铁缺乏的补充、EPO的应用及新型治疗药物的使用,以期更好地应对儿童CKD贫血带来的挑战。

【关键词】 慢性肾脏病;贫血;儿童;发病机制;治疗进展;综述

【中图分类号】 R 725.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)02-0170-07

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.02.03

Pathogenesis and treatment progress of anemia in children with chronic kidney disease

CHEN Xiuping, LEI Fengying

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

【Abstract】 Anemia is a common complication of chronic kidney disease (CKD) in children. It often occurs in stage 3 of CKD and is often manifested as fatigue and discomfort, loss of appetite, and poor exercise tolerance, etc. In severe cases, there will be dizziness, dyspnea, and cardiovascular related manifestations, which seriously affect the growth and development of children and the quality of their life. Anemia is not only a clinical manifestation of CKD, but also an important marker of disease progression, which needs to be paid enough attention. Current studies have revealed that the etiology of anemia in children with CKD is complex, involving a variety of factors such as erythropoietin (EPO) resistance or relative insufficient production, insufficient raw materials for erythropoiesis, and effects of cytokines inhibition. This paper reviews the pathogenesis and treatment progress of anemia in children with CKD, especially the supplement of iron deficiency, the application of EPO, and the use of novel therapeutic drugs, aiming at better addressing the challenges posed by anemia in children with CKD.

【Key words】 Chronic kidney disease, Anemia, Children, Pathogenesis, Treatment progress, Review

▲基金项目:广西儿科疾病临床医学研究中心基金资助项目(桂科AD22035219);广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题(Z-A20240552)

第一作者简介:陈秀萍,博士,主治医师,研究方向为儿童肾脏病临床和基础研究。

*雷凤英为通信作者。

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的主要临床特征为肾功能随着时间的推移逐渐下降,最终可能进展为终末期肾病(end-stage kidney disease, ESKD)。值得注意的是,近年来儿童CKD的患病率和ESKD的发生率在全球范围内呈现逐渐攀升的趋势,这一状况已然成为严峻的公共卫生问题^[1]。贫血是儿童CKD的常见并发症之一,其主要是由肾脏疾病造成的促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)相对或绝对不足,以及尿毒症毒素对红细胞生成和代谢的干扰导致的。研究表明,贫血的严重程度与肾功能的下降程度密切相关,贫血越严重,肾功能恶化的风险度越高^[2-4]。同时,低水平的血红蛋白是CKD患儿死亡的危险因素之一^[5]。因此,早期识别和科学管理贫血对于改善CKD患儿的预后、提高其生存率尤为重要。本文就儿童CKD贫血的发病机制和治疗进展进行综述,特别是针对铁缺乏的补充策略、EPO的应用实践,以及新型治疗药物的临床使用情况。

1 儿童CKD贫血的发病机制

1.1 EPO生成不足和EPO抵抗 EPO是由肾脏小管周围间质皮层至髓质区域的成纤维细胞样细胞和周细胞分泌的活性糖蛋白激素,其核心功能在于调节骨髓中的红系造血祖细胞的增殖与分化过程,从而有效促进红细胞的生成^[6]。EPO的分泌受血氧水平的精细调控,其中缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)作为EPO关键的转录因子,在EPO基因表达调控中扮演着重要角色^[7]。HIF是由HIF- α 和HIF- β 两个亚单位构成的异二聚体蛋白复合体。HIF- α 家族进一步细分为HIF-1 α 、HIF-2 α 和HIF-3 α 3种亚型,其中,HIF-1 α 和HIF-2 α 的脯氨酸残基在正常氧合状态下被脯氨酸羟化酶羟基化修饰,导致其发生泛素化而被降解^[8]。然而,当机体处于缺氧和/或贫血状态时,脯氨酸羟化酶的活性减弱,导致HIF- α 结构趋于稳定,并与HIF- β 亚基结合形成具有活性的二聚体,该二聚体能够识别并结合于EPO基因启动子区域的缺氧反应元件,从而促进EPO基因的转录和表达^[8]。随后,EPO通过与红细胞前体细胞膜表面的EPO受体特异性结合,激活一系列信号传导通路,刺激前体细胞的增殖和分化过程,最终促进红细胞的生成^[8]。

CKD患儿机体常处于各种急慢性炎症状态,这种状态可能是由尿毒症毒素、循环中促炎性细胞因

子升高、氧化应激及感染等多种因素引发。研究表明,CKD患儿体内存在大量的促炎性细胞因子,包括白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1、肿瘤坏死因子 α 及干扰素等^[7]。持续存在的炎症反应能够诱导肾脏皮髓交界的成纤维细胞转变为肌成纤维细胞^[9],进而抑制其产生EPO的能力。此外,EPO的合成过程受到多种复杂分子信号通路的调控。其中,促炎通路和促纤维化通路的信号转导因子,如GATA结合蛋白2、核因子 κ B及转化生长因子 β /Smad等,可以直接或间接抑制EPO合成,导致EPO的生成不足^[7]。部分CKD贫血患儿,尽管接受了重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)治疗,但其血红蛋白水平仍无法达到或维持在治疗目标范围内,这一现象提示EPO低反应性或耐药性,即EPO抵抗。CKD患儿发生EPO抵抗的机制十分复杂,涉及炎症与促炎性细胞因子的相互作用、红细胞前体细胞耗尽及EPO抗体的产生等因素^[7,10],这些因素的共同作用降低了机体对EPO的反应性。总而言之,炎症在CKD贫血患儿EPO生成不足和EPO抵抗中扮演着重要角色,深入理解其机制对于优化治疗策略至关重要。

1.2 红细胞生成所需的原料不足 铁是机体合成血红蛋白不可或缺的原料,一旦体内铁元素供应不足,血红蛋白的合成过程便会受阻,进而使得红细胞数量减少及质量下降,削弱血液运输氧气的的能力,最终导致机体出现贫血的表现。铁缺乏状态可分为绝对性铁缺乏和功能性铁缺乏两种,前者指铁摄入不足或过度损失,后者指机体的铁储存充足,但铁元素因特定原因被封存在细胞内,不能被有效利用以支持红细胞的生成^[11]。在临床实践中,绝对性铁缺乏性贫血的依据是转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT) $\leq 20\%$ 且血清铁蛋白水平 ≤ 200 ng/mL,而功能性铁缺乏性贫血的判定标准为TSAT $\leq 20\%$ 且血清铁蛋白水平 > 200 ng/mL^[12]。CKD患儿常常因为营养摄入不足、肠道吸收不良等原因出现铁摄入和吸收不足。此外,月经、尿毒症引发的出血、血液透析过程中血液丢失等也增加了其发生绝对性铁缺乏的风险^[4]。因此,绝对性铁缺乏是CKD患儿并发贫血的主要原因之一。

铁调素是一种由HAMP基因编码的激素,通过结合肠上皮细胞、肝细胞及巨噬细胞表面的铁转运蛋白,能促进铁转运蛋白的内化和降解,从而减少细胞向循环系统中释放铁,是导致功能性铁缺乏和限制红细胞生成的关键因素。高水平的铁调素能够抑制

肠上皮细胞对膳食铁的吸收,并影响肝脏和脾脏巨噬细胞的功能,阻止肝脏储备铁的释放和输出,使机体的铁水平下降、血红蛋白合成减少^[13]。在CKD的发展过程中,随着肾小球滤过率的下降,肾脏对循环中铁调素的清除能力减弱,导致铁调素浓度上升而影响铁的利用^[14]。另外,尿毒素(尿素氮和胍类化合物等)、炎症因子(特别是IL-6)、瘦素等均可促进铁调素水平升高^[7-8,15]。当机体的铁储备充足或过载时,铁剂也会激活铁调素,减少铁的吸收和释放,从而降低血清铁浓度。红铁酮(erythroferrone, ERFE)是新发现的红细胞调节铁代谢的分子,可以抑制肝脏中HAMP mRNA的表达,减少铁调素的产生^[16]。此外,铁调素的调节还受到多种因素的影响,包括骨形态发生蛋白/Smad(BMP/SMAD)^[17]、Janus激酶/信号转导子与转录激活子(JAK/STAT)^[18]、Toll样受体^[19]等信号通路,以及HIF-2 α ^[20]、生长分化因子15^[21]等因子。

除了铁缺乏,叶酸、肉碱(左卡尼汀)和维生素C等营养物质的缺乏同样可能成为CKD患儿并发贫血的诱因。在红细胞生成过程中,叶酸是DNA合成所必需的。在一项小样本研究中,给予15例接受慢性维持性透析的CKD患儿补充叶酸后,其平均血红蛋白水平增加了11.4%^[22]。左卡尼汀能够抑制细胞凋亡从而延长红细胞寿命,并刺激红细胞生成^[23]。而CKD患儿在接受透析过程中,可能会出现继发性左卡尼汀缺乏^[24]。然而,目前仍缺乏大规模随机临床试验来验证补充左卡尼汀作为CKD贫血辅助治疗手段的有效性。维生素C能营造更强的胃内酸性环境,增强膳食中铁的吸收效率,有助于动员细胞内储存的铁元素^[25]。但目前尚缺乏评估补充维生素C对CKD患儿贫血状况影响的临床试验。

1.3 其他因子的影响 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 23, FGF23)是一种骨源性激素,主要调节磷酸盐和维生素D的代谢。FGF23通过与受体Klotho结合,发挥下调肾脏磷酸盐重吸收、抑制肾脏1,25-羟维生素D合成及抑制甲状旁腺激素分泌的作用^[26]。现有研究表明,高水平FGF23是CKD贫血的独立危险因素^[27-28]。Limm-Chan等^[29]对59例儿科肾移植受者的临床资料进行回顾性研究,发现血红蛋白标准差评分与总FGF23水平之间存在负相关,但与全段FGF23水平并无明显相关性,这可能是因为与全段FGF23的暴露程度和/或持续时间有所差异。另一项横断面调查研究发现,CKD 3~4期患儿的缺铁和贫血表现与较高的FGF23水平有关^[30]。此外,维

生素D缺乏状态与CKD贫血存在关联^[30]。当体内维生素D不足时,会刺激免疫细胞释放炎症细胞因子,导致铁调素水平上升,最终导致功能性铁缺乏^[31]。

2 儿童CKD贫血的治疗进展

纠正贫血对于降低CKD患儿的死亡率和住院率,提高其生活质量具有至关重要的作用。根据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)制定的2012版CKD指南^[32],应维持CKD患儿血红蛋白水平在110~120 g/L、TSAT在20%~40%、血清铁蛋白水平在200~500 μ g/L的范围内。而我国的相关专家共识则提出,对于CKD患儿,当血红蛋白水平低于<110 g/L时,应考虑启动贫血治疗^[33]。目前,针对CKD患儿的贫血,治疗手段除了提高透析的充分性,还包括药物治疗和输血治疗等。药物治疗主要包括铁剂的补充、红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)的应用,以及缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor-proline hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)等新型药物的使用。

2.1 铁剂的补充 相关指南/专家共识建议,对于合并贫血的CKD儿童,在血清铁蛋白水平<100 μ g/L且TSAT<40%,或血清铁蛋白水平在100~300 μ g/L且TSAT<25%的情况下,应开始启动铁剂治疗^[32]。铁剂治疗包括口服和静脉两种给药途径,每日元素铁剂量为2~3 mg/kg,旨在维持TSAT>20%和血清铁蛋白水平>100 μ g/L,并至少每3个月检测一次血清铁代谢相关指标^[32-33]。关于补铁途径的选择,对于非透析和腹膜透析的患儿,优先考虑口服补铁^[33]。口服铁剂可能会引起不同程度的消化道症状,如便秘和恶心等,但通常症状较轻,饭后服用可以减轻消化道反应。对于接受血液透析治疗的CKD患儿,建议在TSAT<20%且血清铁蛋白水平<100 μ g/L时启动静脉铁剂治疗,每次1~2 mg/kg,单次最大剂量<100 mg,每2周1次,1个疗程铁元素的累积量不超过1 g^[33]。需要注意的是,如CKD患儿存在全身活动性感染,应避免通过静脉应用铁剂来治疗贫血^[32]。另外有学者认为静脉注射铁剂可能对骨骼产生负面影响,如导致皮质骨和小梁骨丢失等^[34]。因此,在制订补铁治疗方案时要充分考虑各种潜在的风险,同时在铁剂治疗过程中动态监测铁代谢指标,避免铁剂过度治疗带来的副作用,尤其是对于功能性铁缺乏的CKD患儿,应权衡治疗

获益与风险后,谨慎决定是否给予铁剂治疗。

一项纳入65例CKD 2~3期患儿的研究显示,口服铁治疗后约30%患儿的贫血状况未能得到改善^[35]。因此,目前对于接受非透析治疗的CKD患儿,口服铁剂的疗效评估尚不充分。此外,一项为期18个月的研究纳入78例接受维持性血液透析治疗的CKD患儿进行观察,发现即使进行规律铁剂治疗,每季度也仅有部分患儿的血红蛋白水平(达标占比为18.2%~35.7%)、TSAT(达标占比为38.8%~57.1%)和血清铁蛋白水平(达标占比为11.9%~26.6%)能到达治疗目标^[36]。可见,CKD患儿的铁状态管理策略仍需要改进,应开展更多针对不同年龄段、不同病因及合并症患儿的大规模临床试验,以期优化现有的治疗方案。

2.2 ESAs的应用 ESAs可以通过模拟内源性EPO的功能,有效促进红细胞的生成,显著改善CKD患儿的贫血状况,因此在临床上被广泛应用。ESAs包括短效的rHuEPO和长效的ESAs,目前我国临床上使用的ESAs主要是rHuEPO,包括依泊汀 α 和依泊汀 β 两种亚型。

2.2.1 rHuEPO:我国相关专家共识推荐,对于CKD贫血患儿,rHuEPO的初始剂量为每周50~100 U/kg,分2~3次通过皮下或静脉途径给药。随后应根据检测的血红蛋白水平进行调整,建议将血红蛋白水平维持在120~130 g/L的目标范围内,当血红蛋白水平升高并接近130 g/L时,应适当减少给药剂量或频次^[33]。一项荟萃分析结果显示,使用rHuEPO治疗后,CKD患儿的贫血指数有所改善^[37]。然而,尽管rHuEPO可以缓解CKD患儿的贫血症状,但对部分病例的治疗效果不佳,且有引发免疫介导的纯红细胞再生障碍性贫血的风险^[10,38]。另外,较高剂量的rHuEPO还与全因死亡率、高血压、中风和血栓事件的风险增加相关联^[39]。

2.2.2 长效ESAs:相较于rHuEPO,长效ESAs因较长的半衰期而能够减少给药的频次,这不仅提高了患儿的依从性,还减轻了医护人员的工作负担。长效ESAs的代表药物,如达贝泊汀 α 、持续性促红细胞生成素受体激动剂(continuous erythropoietin receptor activator, CERA)和促红细胞生成素模拟肽(erythropoietin mimetic peptide, EMP),先后在我国成人患者中完成了Ⅲ期临床试验,展示出在治疗CKD贫血方面的广阔前景。但是,目前关于长效ESAs治疗儿童CKD合并贫血的临床研究资料并不多。

达依泊汀 α 是一种长效的rHuEPO类似物,其半

衰期是rHuEPO的3倍,可每周给药1次,给药方式包括皮下或静脉注射。对于CKD患儿,推荐的起始治疗剂量为0.45 $\mu\text{g}/\text{kg}$,在非透析的CKD患儿中,可给予0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 并延长至每2周给药1次^[40]。目前,关于达依泊汀 α 治疗儿童CKD贫血方面的有效性和安全性的研究数据虽相对有限,但已有一些研究提供了初步证据。一项前瞻性病例对照研究对比了rHuEPO与达依泊汀 α 在CKD贫血患儿中的应用效果和安全性,结果显示两种药物在疗效和不良反应方面均无显著差异^[41]。此外,一项来自印度的单中心小样本临床试验也表明,达依泊汀 α 在治疗CKD 3~5期患儿贫血的效果与rHuCHO相当,且两者的不良反应发生率相似^[42]。此外,有学者观察达依泊汀 α 在其他原因所致贫血的新生儿中的短期应用情况,也未发现不良反应发生^[43-44]。总之,尽管目前关于达依泊汀 α 治疗儿童CKD贫血的研究样本量较小,且多为单中心研究,但初步证据表明,达依泊汀 α 在治疗儿童CKD贫血方面与rHuEPO相比具有相似的疗效和良好的安全性,今后可在更大规模的多中心研究中进一步验证。

CERA于2007年获批应用于成人透析患者,由于添加了甲氧基聚乙二醇聚合物,其半衰期显著延长,给药频率可每两周1次或每月1次。然而,目前关于在儿童中使用CERA的临床研究资料相对较少。Cano等^[45]观察CERA在16例接受维持性腹膜透析的CKD患儿贫血管理中的应用效果,这些患儿均在6个月内从使用rHuEPO转换为使用CERA(每两周皮下注射1次),结果显示患儿的血红蛋白水平得到明显改善,且在6个月的随访期内未出现明显不良反应。此外,一项Ⅱ期的临床研究也表明,对于CKD患儿(包括5岁以下儿童),无论是否接受腹膜透析或血液透析,在rHuEPO或达依泊汀 α 治疗4周后改为CERA治疗(每4周给药1次),也能将血红蛋白持续维持在目标水平,且未观察到明显不良反应^[46]。尽管这些研究初步显示出CERA在儿童CKD贫血治疗中的作用,但其有效性和安全性仍需更大规模的随机对照临床试验来进一步验证。

培莫沙肽是一种化学合成模拟EPO的环状小分子肽(EMP),由2个EMP环化肽链经聚乙二醇化修饰而得。培莫沙肽能够与细胞表面EPO受体特异性结合,在体内外发挥与EPO相似的生物学作用^[40]。培莫沙肽在结构上与内源性和重组EPO不同,因此不存在交叉抗原,能够减少EPO抗体介导的纯红细胞

再生障碍性贫血的发生概率。目前尚无培莫沙肽儿童用药的经验,对于未接受透析治疗的成人患者,建议起始剂量为0.04 mg/kg,单次最大的剂量为0.08 mg/kg,每4周皮下注射1次,之后根据血红蛋白的变化情况每4周调整1次用量,以维持血红蛋白水平在目标值范围内^[40]。

2.3 HIF-PHI的应用 HIF-PHI是一类具有口服活性的小分子药物,包括罗沙司他、伐度司他、达普司他等,它们作为CKD贫血的新兴治疗手段逐渐受到关注。HIF-PHI主要通过模拟低氧环境来刺激内源性EPO产生,从而促进红细胞生成,具有促进生理性EPO分泌和提高铁利用率的优点^[47],与传统的铁补充和外源性EPO治疗有所不同,可为对传统治疗反应不佳或存在副作用的CKD患者提供新的选择。虽然HIF-PHI可能会引发高血压、头痛、恶心等不良反应,但是一项荟萃分析(纳入26项针对成人CKD患者的Ⅲ期随机对照临床试验)结果显示,HIF-PHI在纠正贫血方面是有效的^[48]。目前HIF-PHI在儿童中的应用研究较少。在国内一项观察性研究中,80例CKD贫血患儿接受包含铁剂、ESAs和罗沙司他的联合治疗,结果显示该方案可以显著改善患儿贫血症状,且未发现不良反应^[49]。伐度司他是一种正在研发中的新型口服HIF-PHI,其可安全地提高CKD贫血患者的血红蛋白水平并促进铁的利用,而不会增高严重不良事件的发生率,但是尚缺乏在儿童中应用的相关研究数据^[50]。虽然HIF-PHI具有诸多潜在优势,但其在儿童中的应用仍存在一些潜在的风险,特别是HIF-PHI可能会影响生长板软骨的发育^[51]。目前,HIF-PHI在儿童CKD贫血中的应用仍处于探索阶段,未来仍需要开展更多临床试验来验证其安全性和有效性。

2.4 靶向IL-6配体的单克隆抗体 泽韦奇单抗是靶向IL-6配体的全人源单克隆抗体,一项多中心I/II期随机对照临床试验表明其可以通过抑制促炎性细胞因子IL-6来降低CKD患者的全身炎症反应,抑制免疫炎症和铁缺乏介导的贫血,从而提高血红蛋白的水平^[52]。泽韦奇单抗不仅能够显著提高CKD 3~5期成人患者的血红蛋白水平,而且与血清铁水平、总铁结合能力和转铁蛋白饱和度呈正相关^[53]。但目前尚缺乏泽韦奇单抗在儿童群体中用药的相关研究报告。虽然泽韦奇单抗显示出强大的抗炎潜力,能够减轻炎症介导的贫血,但也需要注意应用期间其可能带来的免疫抑制风险。

2.5 其他治疗 输血治疗并不是儿童CKD贫血的常规治疗手段,而是针对严重贫血、血流动力学不稳定、ESAs或HIF-PHI等药物治疗无效病例的备选方案。根据目前我国相关指南,对于CKD患儿,当血红蛋白水平 <60 g/L时,应考虑输血治疗,若血红蛋白水平 <70 g/L且伴有缺氧症状需要提高血液携氧能力时,也应考虑输血治疗^[33]。虽然输血治疗能够有效缓解贫血症状、提高患儿的生活质量,但应根据患儿具体情况(贫血程度、肾功能状态及其他合并症等)来决定是否需要输血治疗及输血治疗的频率。需要注意的是,输血治疗可能会引发同种免疫反应,导致过敏反应。相较于成人,此类过敏反应在儿童中的发生风险更高,进而可能增加肾脏移植后移植物失败的风险^[54]。

此外,优化血液透析、提高透析充分性对于改善接受维持性血液透析的CKD患儿的贫血状况具有积极作用。研究表明,高通量血液透析不仅有利于降低铁调素水平,还能更有效清除体内的尿毒症毒素,减轻机体炎症反应状态,从而更有效地纠正贫血^[55]。

3 小结

贫血是影响CKD患儿的肾功能、生存质量和预后的危险因素。目前儿童CKD贫血治疗的主流手段仍然是补充铁剂和ESAs,但是随着对CKD贫血发病机制的深入探究,近年来治疗策略也在不断更新。特别是HIF-PHI抑制剂,可以模拟低氧环境来刺激内源性EPO的产生,提高红细胞生成,为CKD贫血的治疗提供了新选择。此外,能够抑制全身炎症反应的新型IL-6配体单克隆抗体也为儿童CKD贫血的治疗带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Zhao WM, Li XL, Shi R, et al. Global, regional and national burden of CKD in children and adolescents from 1990 to 2019[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(8): 1268-1278.
- [2] van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 88.

- [3] Dasgupta I, Bagnis CI, Floris M, et al. Anaemia and quality of life in chronic kidney disease: a consensus document from the European Anaemia of CKD Alliance[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(8):sfac205.
- [4] Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(2):227-238.
- [5] 钟 诚, 陈亚玲, 余希希, 等. 儿童慢性肾脏病5期病因分析及并发症研究[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(12):1109-1117.
- [6] Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(7):394-410.
- [7] Yugavathy N, Abdullah BM, Lim SK, et al. Precision medicine in erythropoietin deficiency and treatment resistance: a novel approach to management of anaemia in chronic kidney disease[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(8):6550-6563.
- [8] Matsuoka T, Abe M, Kobayashi H. Iron metabolism and inflammatory mediators in patients with renal dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7):3745.
- [9] Souma T, Yamazaki S, Moriguchi TKH, et al. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(10):1599-1616.
- [10] Zou H, Wong RSM, Yan X. Thrombopoietin treats erythropoietin resistance by correcting EPO-induced progenitor cell depletion[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 220:116008.
- [11] Lin YS, Li CQ, Waters D, et al. Gastrointestinal bleeding in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(2):2276908.
- [12] Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease[J]. *Acta Haematol*, 2019, 142(1):44-50.
- [13] 张泽宇, 尹良红. 缺氧诱导因子调节铁调素在肾性贫血中的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3):558-564.
- [14] Patino E, Akchurin O. Erythropoiesis-independent effects of iron in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(4):777-788.
- [15] Akchurin O, Patino E, Dalal V, et al. Interleukin-6 contributes to the development of anemia in juvenile CKD[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(3):470-483.
- [16] Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin[J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(1):126-136.
- [17] Charlebois E, Pantopoulos K. Iron overload inhibits BMP/SMAD and IL-6/STAT3 signaling to hepcidin in cultured hepatocytes[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6):e0253475.
- [18] Ren F, Yang Y, Wu K, et al. The effects of dandelion polysaccharides on iron metabolism by regulating hepcidin via JAK/STAT signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:7184760.
- [19] Lee YS, Kim YH, Jung YS, et al. Hepatocyte Toll-like receptor 4 mediates lipopolysaccharide-induced hepcidin expression[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(12):e408.
- [20] Schwartz AJ, Das NK, Ramakrishnan SK, et al. Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2 α axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1):336-348.
- [21] Farag NM, Mousa M, Elsayed E, et al. GDF-15 and hepcidin as a therapeutic target for anemia in chronic kidney disease[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1):106.
- [22] Bangbola OF, Kaskel F. Role of folate deficiency on erythropoietin resistance in pediatric and adolescent patients on chronic dialysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(11):1622-1629.
- [23] Sharma B, Yadav DK. L-carnitine and chronic kidney disease: a comprehensive review on nutrition and health perspectives[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(2):298.
- [24] Bazargani B, Mojtahedi SY, Fahimi D, et al. Evaluation of the relationship between serum carnitine levels and intradialytic complications in children with kidney failure[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(9):2179-2183.
- [25] Li N, Zhao G, Wu W, et al. The efficacy and safety of vitamin C for iron supplementation in adult patients with iron deficiency anemia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(11):e2023644.
- [26] Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(1):11-24.
- [27] Nam KH, Kim H, An SY, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 levels are associated with an increased risk of anemia development in patients with nondialysis chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7294.
- [28] Thomas E, Klomhaus AM, Laster ML, et al. Associations between anemia and FGF23 in the CKiD study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2024, 39(3):837-847.
- [29] Limm-Chan B, Wesseling-Perry K, Pearl MH, et al. Associations among erythropoietic, iron-related, and FGF23 parameters in pediatric kidney transplant recipients[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(10):3241-3249.
- [30] Karava V, Dotis J, Kondou A, et al. Fibroblast growth-factor 23 and vitamin D are associated with iron deficiency and anemia in children with chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(8):2771-2779.

- [31] Bilar JM, Fucuta PDS, Feldner AC, et al. Iron overload in renal transplant patients: the role of hepcidin and erythropoietin [J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(1):169-174.
- [32] Kidney Disease: Improving Global Outcomes. (KDIGO) CKD work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2012, 2(4S):279-335.
- [33] 国家儿童医学中心(北京),北京儿童医院集团慢性肾脏病贫血管理协作组,《中国实用儿科杂志》编辑委员会,等.儿童慢性肾脏病贫血诊断与治疗专家共识[J].*中国实用儿科杂志*,2018,33(7):493-497.
- [34] Patino E, Doty SB, Bhatia D, et al. Carbonyl iron and iron dextran therapies cause adverse effects on bone health in juveniles with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(5):1210-1224.
- [35] Meza K, Biswas S, Talmor C, et al. Response to oral iron therapy in children with anemia of chronic kidney disease [J]. *Pediatric Nephrology*, 2024, 39(1):233-242.
- [36] Khalil MA, Kasem MF, El-Hakim IZ, et al. Key performance indicators for monitoring of anemia management and iron status in children attending a pediatric dialysis unit: the experience of Ain Shams University [J]. *J Nephrol*, 2024, 37(7):1967-1972.
- [37] Bruce G, Schulga P, Reynolds BC. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: a systematic review [J]. *Clin Kidney J*, 2022, 5(8):1483-1505.
- [38] Padhi S, Panda SK. Acquired pure red cell aplasia and recombinant erythropoietin [J]. *Indian J Nephrol*, 2021, 31(4):331-335.
- [39] Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(1):44-56.
- [40] 中国非公立医院协会肾病透析专业委员会共识专家组.长效红细胞生成刺激剂治疗肾性贫血中国专家共识(2024年版)[J].*中华肾脏病杂志*,2024,40(2):146-157.
- [41] Can CR, Emre S, Bilge I, et al. Comparison of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alpha in children [J]. *Pediatr Int*, 2013, 55(3):296-299.
- [42] 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.
- [43] Rv S, S R. Darbepoetin alfa for late-onset anemia in neonates with rhesus hemolytic disease [J]. *Indian J Pediatr*, 2023, 90(2):184-186.
- [44] Ree IMC, de Haas M, van Geloven N, et al. Darbepoetin alfa to reduce transfusion episodes in infants with haemolytic disease of the fetus and newborn who are treated with intrauterine transfusions in the Netherlands: an open-label, single-centre, phase 2, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(12):e976-e984.
- [45] Cano F, Alarcon C, Azocar M, et al. Continuous EPO receptor activator therapy of anemia in children under peritoneal dialysis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(8):1303-1310.
- [46] Warady BA, Meyer Reigner S, Tirodkar C, et al. Subcutaneous C.E.R.A. for the maintenance treatment of anemia in pediatric patients with CKD: a phase 2, open-label, single-arm, multicenter study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(6):684-694.
- [47] Kurata Y, Tanaka T, Nangaku MSI. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor in the treatment of anemia in chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(4):414-422.
- [48] Minutolo R, Liberti ME, Simeon V, et al. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 22, 17(1):sfad143.
- [49] 田秀丽,田秀芳,李芳.罗沙司他治疗儿童肾性贫血的疗效观察[J].*中国妇幼保健*,2020,35(18):3415-3417.
- [50] Xiong L, Zhang H, Guo Y, et al. Efficacy and safety of vadadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:795214.
- [51] Kular D, Macdougall IC. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(3):365-378.
- [52] Pergola PE, Devalaraja M, Fishbane S, et al. Ziltivekimab for treatment of anemia of inflammation in patients on hemodialysis: results from a phase 1/2 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(1):211-222.
- [53] Pergola PE, Davidson M, Jensen C, et al. Effect of ziltivekimab on determinants of hemoglobin in patients with CKD stage 3-5: an analysis of a randomized trial (RESCUE) [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2024, 35(1):74-84.
- [54] Leffell MS, Kim D, Vega RM, et al. Red blood cell transfusions and the risk of allo-sensitization in patients awaiting primary kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2014, 97(5):525-533.
- [55] 王红叶,杨洁,张蕊.高通量血液透析纠正肾性贫血的相关机制研究进展[J].*中国血液净化*,2022,21(12):869-872.

(收稿日期:2024-11-12 修回日期:2025-01-20)