

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.1757.018.html\(2022-03-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.1757.018.html(2022-03-16))

影响维持性血液透析患者促红细胞生成素抵抗的因素分析

李霞^{1,2}, 陈育青^{1△}

(1. 北京大学第一医院肾内科/北京大学肾脏疾病研究所/卫生部肾脏疾病重点实验室/慢性肾脏病防治教育部重点实验室, 北京 100034; 2. 北京市第六医院血液净化中心 100007)

[摘要] **目的** 探讨影响维持性血液透析患者促红细胞生成素(EPO)抵抗的因素。**方法** 以2019年6—12月北京大学第一医院两个血液净化中心,治疗3个月以上的298例血液透析患者为研究对象。记录患者基本情况、血液实验室检测指标、主要诊断及合并症、EPO每周用量并计算EPO抵抗指数(ERI)。对维持性血液透析患者相关数据进行汇总,比较两个透析中心患者变量之间的差异。通过单因素线性回归分析研究各变量与ERI的关系,将单因素分析结果 $P<0.05$ 的相关因素使用逐步后退法进行多重线性回归分析ERI的影响因素。**结果** 两中心ERI无显著差异,将两个中心患者合并通过单因素线性回归分析,显示ERI与透析龄、性别、EPO用法、血清铁蛋白水平、全段甲状旁腺激素(iPTH)水平、清蛋白水平、C反应蛋白(CRP)水平、是否合并心脑血管疾病存在相关性($P<0.05$)。ERI与原发病的单因素线性回归分析发现,ERI与肾小球疾病有相关性($P<0.05$),与高血压肾病、糖尿病肾病、肾小管疾病等无相关性。多重线性回归分析结果显示ERI与性别、EPO用法、血清铁蛋白水平、iPTH水平、CRP水平存在相关性($P<0.05$),而与透析龄、清蛋白水平、是否合并心脑血管疾病及原发病肾小球疾病无相关性。**结论** EPO抵抗与性别、EPO用法、血清铁蛋白水平、iPTH水平、CRP水平存在相关性。

[关键词] 促红细胞生成素抵抗;血液透析;肾性贫血

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)09-1554-04

Analysis on factors affecting erythropoietin resistance in maintenance hemodialysis patients

LI Xia^{1,2}, CHEN Yuqing^{1△}

(1. Department of Nephrology, Peking University First Hospital/Institute of Nephrology, Peking University/Key Laboratory of Kidney Diseases, Ministry of Health/Key Laboratory of Chronic Kidney Disease Prevention, Ministry of Education, Beijing 100034, China; 2. Blood Purification Center, Beijing Municipal Sixth Hospital, Beijing 100007, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the factors influencing the erythropoietin (EPO) resistance in maintenance hemodialysis patients. **Methods** A total of 298 hemodialysis patients treated for over 3 months in the two blood purification centers of Peking University First Hospital from June 2019 to December 2019 served as the research subjects. The patient's basic condition, blood laboratory test indexes, main diagnosis and complications and weekly dose of EPO were recorded and the EPO resistance index (ERI) was calculated. The related data of maintenance hemodialysis patients were collected, and the differences between the variables were compared between two hemodialysis centers. The univariate linear regression analysis was used to study the relationship between each variable and ERI, and the correlation factors with $P<0.05$ in the results of univariate correlation analysis were included by the stepwise regression method and the influencing factors of ERI were analyzed by the multiple linear regression. **Results** There was no significant difference in ERI between the two centers. The patients from the two centers were combined to conduct the single factor regression analysis, the results showed that ERI was correlated with the dialysis age, sex, usage of EPO, serum ferritin level, iPTH level, albumin level, CRP level and whether complicating cardiac cerebrovascular disease ($P<0.05$). The single factor regression analysis between ERI and primary disease showed that ERI was correlated with glomerular disease ($P<0.05$), but was not correlated with hypertensive nephropathy, diabetic nephropathy

作者简介:李霞(1986—),主治医师,本科,主要从事慢性肾衰竭尿毒症的血液净化治疗及相关并发症的管理。△ 通信作者, E-mail: cyq@bjmu.edu.cn。

and renal tubular disease. The multiple linear regression analysis results showed that ERI was correlated with the gender, usage of EPO, serum ferritin level, iPTH level and CRP level ($P<0.05$), and had no correlation with the dialysis age, albumin, whether complicating cardiac cerebrovascular disease and primary glomerulopathy. **Conclusion** The EPO resistance has the correlation with the sex, usage of EPO, serum ferritin level, iPTH level and CRP level.

[Key words] erythropoietin resistance; hemodialysis; renal anemia

贫血是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的主要并发症之一。透析患者普遍存在不同程度的贫血。贫血可显著增加透析患者的住院率和病死率^[1]。有效治疗肾性贫血能改善患者的生活质量,降低 CKD 患者的死亡风险和住院率^[1]。促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是透析患者贫血常用的治疗药物,约有 5%~10% 的患者对 EPO 反应性降低或对 EPO 产生抵抗。既往研究中显示 EPO 抵抗的原因包括铁缺乏、感染、继发性甲状旁腺机能亢进、叶酸或 VitB₁₂ 缺乏、药物 (ACEI 类、异烟肼等)、铝中毒、自身免疫性疾病、慢性失血、营养不良等。根据欧洲最佳临床实践指南 (EBPG) 每周皮下应用 EPO>300 U/kg, 静脉应用达到 450 U/kg, 仍不能使血红蛋白达标或者维持目标值水平者, 定义为 EPO 抵抗^[2]。随着治疗技术的进步和透析患者构成特点的变化, EPO 抵抗的因素是否具备了新的特点值得关注。本研究分析了两个透析中心患者的 EPO 抵抗情况及相关因素, 旨在探讨 EPO 抵抗影响因素的流行病学变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取北京大学第一医院两个血液透析中心透析时间超过 3 个月以上的维持性血液透析患者共 298 例, 其中第 1 中心患者 186 例, 男 93 例, 女 93 例, 平均年龄 (61.96±14.80) 岁, 透析治疗频率为每周 3 次、每次 4 h 的患者 178 例, 透析治疗频率为每周 4 次、每次 4 h 的患者 8 例; 第 2 中心为新成立的透析中心, 患者 112 例, 男 59 例, 女 53 例, 平均年龄 (59.62±15.01) 岁, 透析治疗频率为每周 3 次、每次 4 h 的患者 109 例, 透析治疗频率为每周 4 次、每次 4 h 的患者 3 例。

1.2 方法

收集患者的基本情况, 包括年龄、性别、干体重、原发疾病、透析龄等; 实验室检测指标包括血红蛋白值 (Hb)、清蛋白、C 反应蛋白 (CRP)、铁蛋白 (SF)、转铁蛋白饱和度 (TSAT) 和全段甲状旁腺激素

(iPTH) 等。计算透析单室透析充分性 (KT/V), 记录透析方式及 EPO 每周用量 (U)。

EPO 抵抗指数 (erythropoietin resistance index, ERI) 是常用的衡量促红素抵抗的参数。ERI=[每周 EPO 剂量 (U)]/[血红蛋白水平 (g/dL)×体重 (kg)]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析处理, 正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料用中位数表示, 两个透析中心患者连续变量之间的比较采用独立样本 t 检验, 计数资料先根据观察单位按其性质或类别分组, 然后清点各组观察单位个数。通过单因素线性回归分析研究各变量与 ERI 关系, 将单因素相关分析结果 $P<0.05$ 的相关因素使用逐步后退法纳入进行多重线性回归分析 ERI 的影响因素, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

第 1 透析中心患者 186 例, 男 93 例, 女 93 例, 平均年龄 (61.96±14.80) 岁, 平均体重 (63.35±14.16) kg, 平均透析龄 (93.36±64.56) 个月。第 2 透析中心患者 112 例, 男 59 例, 女 53 例。平均年龄 (59.62±15.01) 岁, 平均体重 (64.50±13.70) kg, 平均透析龄 (40.80±23.76) 个月。两个中心患者的透析龄, 原发病构成, 心血管合并症患病率及铁蛋白水平差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但是 EPO 用法、血管通路类型、ERI 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。将两个中心患者合并分析影响 EPO 抵抗的危险因素。单因素分析显示患者的 ERI 与透析龄、性别、EPO 用法、血清铁蛋白水平、iPTH 水平、清蛋白水平、CRP 水平、是否合并心脑血管疾病存在相关性 ($P<0.05$); 而与透析中心、单室 KT/V、年龄、是否合并肿瘤、是否合并糖尿病、每周 HDF 次数等因素不存在相关性, 见表 2。进一步的多因素分析显示, 女性、静脉使用 EPO、低血清铁蛋白、iPTH 升高、CRP 升高是 ERI 抵抗的独立危险因素, 见表 3。

表 1 患者的基线资料

项目	全部人群	第 1 透析中心	第 2 透析中心	<i>P</i>
<i>n</i>	298	186	112	
性别 (男/女)	152/146	93/93	59/53	0.654
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.00±14.88	61.96±14.80	59.62±15.01	0.189

续表 1 患者的基线资料

项目	全部人群	第 1 透析中心	第 2 透析中心	<i>P</i>
体重($\bar{x}\pm s$, kg)	63.49±14.41	63.35±14.16	64.50±13.70	0.489
透析龄($\bar{x}\pm s$, 月)	74.39±69.66	93.36±64.56	40.80±23.76	<0.001
原发病				
肾小球病	103	66	37	0.667
肾小管间质病	29	25	4	0.005
高血压肾病	37	29	8	0.032
糖尿病肾病	65	31	34	0.006
遗传性肾病	22	13	9	0.738
其他原因	19	12	7	0.945
原因不明	23	10	13	0.051
合并症				
糖尿病	98	55	43	0.116
肿瘤	41	31	10	0.06
心脑血管疾病	91	85	16	<0.001
血管通路类型(AVF/AVG/CVC)	216/13/69	140/10/36	76/3/33	0.092
血清铁蛋白($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	279.96±173.10	259.95±176.00	309.49±165.34	0.03
转铁蛋白饱和度($\bar{x}\pm s$, %)	31.28±9.39	30.55±9.44	32.54±9.21	0.108
单室 KT/V($\bar{x}\pm s$)	1.42±0.30	1.47±0.32	1.35±0.24	0.001
iPTH($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	409.88±350.78	453.28±357.58	337.54±328.33	0.005
清蛋白($\bar{x}\pm s$, g/L)	39.27±3.22	39.54±3.25	38.82±17.80	0.084
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	5.30±14.48	6.21±2.99	3.84±5.90	0.085
每周 HDF 次数($\bar{x}\pm s$, 次)	1.00±0.61	1.00±0.63	0.85±0.56	0.758
EPO 用法(静脉注射/皮下注射)	122/176	81/105	41/71	0.238
ERI($\bar{x}\pm s$, U·kg·Hb ⁻¹)	13.15±10.68	13.61±10.36	12.58±11.20	0.418

表 2 影响 ERI 的单因素线性回归分析

变量	<i>B</i>	标准误	标准化 回归系数	<i>P</i>
透析龄	0.318	0.123	0.148	0.010
年龄	−0.016	0.042	−0.022	0.701
性别(男 <i>vs.</i> 女)	4.855	1.207	0.228	0.000 073
透析中心	−1.036	1.278	−0.047	0.418
EPO 用法(iv <i>vs.</i> ih)	2.815	1.249	0.130	0.025
血清铁蛋白	0.013	0.004	0.213	0.000 216
转铁蛋白饱和度	−0.085	0.066	−0.075	0.199
单室 KT/V	3.106	2.098	0.086	0.140
iPTH	0.003	0.002	0.114	0.050
清蛋白	−0.507	0.190	−0.153	0.008
CRP	0.110	0.043	0.148	0.010
是否合并糖尿病	0.178	1.319	0.008	0.893
是否合并肿瘤	−1.932	1.795	−0.062	0.283
是否合并心脑血管疾病	−3.212	1.295	−0.143	0.014
每周 HDF 次数	−0.389	1.005	−0.023	0.699
血管通路类型(AVG/AVF/颈内 静脉长期管)	1.137	0.731	0.090	0.121

表 3 ERI 的多重线性回归分析

变量	<i>B</i>	标准误	标准化回归系数	<i>P</i>
性别	3.920	1.190	0.184	0.001
EPO 用法	2.628	1.182	0.121	0.027
血清铁蛋白	0.012	0.003	0.193	0.001
iPTH	0.005	0.002	0.155	0.006
CRP	0.084	0.042	0.113	0.049

3 讨 论

慢性肾病患者贫血的根本原因是红细胞的生存时间缩短,代偿生成的能力不足。尿毒症时内环境紊乱和尿毒症毒素蓄积导致红细胞的半衰期缩短;而 EPO 不足,骨髓造血环境的改变,以及铁剂、叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏等使得红细胞的生成速度不能弥补红细胞的破坏及丢失。外源性补充 EPO 是临床纠正肾性贫血的重要手段。需要较大剂量 EPO 才能将血红蛋白维持在目标值,或者出现难以纠正的重度贫血,被称为 EPO 反应低下或者 EPO 抵抗。EPO 抵抗通常被定义为每周 EPO 的使用剂量超过 500 U/kg 或 30 000 U 时,血红蛋白的水平仍然低于 11 g/dL^[3]。ERI 通常用于评估 EPO 抵抗程度,研究显示 ERI 是慢性肾病预后的生物学标志物。经过单因素和多因

素的分析,笔者发现女性、EPO 静脉注射、血清铁蛋白、iPTH 和 CRP 升高是 ERI 升高的独立危险因素。

影响 ERI 的因素较多,本研究发现性别与 ERI 有相关性,女性的 ERI 更高,提示女性发生 EPO 抵抗的风险更高,可能与女性月经周期失血,雄性激素的减少有关。血清铁蛋白越低,ERI 越高,提示造血原料的补充对于减少 EPO 用量有积极的作用。iPTH 水平升高与 ERI 呈明显正相关。既往研究表明,iPTH 水平高的患者对 rhEPO 反应不好,并且随着继发性甲状旁腺机能亢进的纠正,贫血得到改善,EPO 的用量也有所减少^[4-5]。iPTH 可通过多种途径引起贫血导致促红素抵抗:(1)干扰红细胞的生成^[6],抑制红细胞糖酵解,干扰能量代谢使红细胞寿命缩短^[7];(2)引起骨髓纤维化;(3)高 iPTH 血症还可增加红细胞的渗透脆性,导致红细胞膜稳定性和完整性改变,从而加速溶血。金其庄等^[8]研究认为 iPTH 可能通过抑制人外周红细胞克隆生成,降低外周组织对 r-HuEPO 的敏感性而起到影响 r-HuEPO 的治疗作用。本研究还发现 CRP 与 ERI 有相关性,CRP 是反映感染和炎症活动的重要指标,有学者^[9]研究了 CRP 与 EPO 的关系,发现 CRP 越高,透析患者所需要的 EPO 用量越大,二者存在正相关关系。

随着 EPO 的费用下降,越来越多的患者因皮下注射疼痛,选择静脉使用 EPO。本研究显示 EPO 使用途径与 ERI 具有相关性。静脉注射的患者 ERI 为 11.56 ± 7.72 ,皮下注射患者 ERI 为 14.38 ± 12.20 ,皮下注射 EPO 的患者 ERI 更高。既往在临床实践中,皮下注射转为静脉注射时,通常需要增加 30%~45% 的剂量,然后再根据血红蛋白水平进行调整。本研究发现 EPO 静脉注射剂量反而低于皮下注射。目前,药效动力学方面的研究认为 rHuEPO 皮下注射优于静脉注射,但临床使用中有所差异。近年国内有研究表明静脉注射改善肾性贫血效果优于皮下注射^[10],可能与下列因素有关,皮下注射给药后,药物半衰期虽比静脉给药长,但机体吸收速度和吸收程度与注射部位局部血液循环关系密切,而多数终末期肾脏病患者多个脏器伴有不同程度的皮下微血管病变和循环障碍,吸收利用率低,通过静脉注射给药可使血浆浓度快速达到峰值,药物作用时间持久,可达 24~36 h,对于长时间行血液透析的患者理论上应快速有效补充 EPO 方可达到理想血药浓度。另外,皮下给药需另外进针,会增加皮肤创伤,尤其对疼痛敏感患者刺激较大,造成的应激反应可能会影响透析效果及依从性。

综上所述,本研究通过单因素和多因素线性回归

分析发现 ERI 与性别、EPO 用法、血清铁蛋白水平、iPTH 水平、CRP 水平存在相关性,提示更早地给予 CKD 患者补充造血原料、控制炎症、静脉给药及积极治疗继发性甲状旁腺功能亢进可能临床获益更多。

参考文献

- [1] LOCATELLI F, BÁRÁNY P, COVIC A, et al. Kidney disease: improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(6): 1346-1359.
- [2] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for Anemia in chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(5 Suppl 3): S11-145.
- [3] BAMGBOLA O F. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2011, 80: 464-474.
- [4] 林宏初, 吴恒莲, 邝明子, 等. 小剂量钙三醇对慢性肾衰竭继发性甲旁亢早期的疗效研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2004, 2(2): 80-83.
- [5] 王刚, 王质刚. 继发性甲状旁腺功能亢进的发病机理及治疗 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2000, 2(2): 126-128.
- [6] 马腾, 赵学智, 梅长林. 骨化三醇治疗慢性肾病继发性甲状旁腺功能亢进疗效观察 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(2): 143-145.
- [7] 张益民. 活性维生素 D 与慢性肾脏病 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 5(9): 293.
- [8] 金其庄, 甄国华, 王梅. 纠正继发性甲状旁腺亢进对肾性贫血的影响 [J]. *医师进修杂志(内科版)*, 2004, 27(6): 14-15.
- [9] GOICOECHEA M, VAZQUEZ M I, RUIZ M A, et al. Intravenous calcitriol improves anemia and reduce the need for erythropoietin in haemodialysis patients [J]. *Nephrol*, 1998, 78(1): 23-27.
- [10] 张守清. 促红细胞生成素不同给药方式对终末期糖尿病肾病维持性血液透析患者肾性贫血的影响 [J]. *中国医药指南*, 2014, 12(24): 230-231.

(收稿日期: 2021-11-05 修回日期: 2022-02-15)