

补充 T O

# kidney<sup>®</sup>

INTERNATIONAL



南 KDIGO 2026 慢性肾脏病 (CKD) 贫血管理临床实践指

第 109 卷 | 第 1S 期 | 2026 年 1 月

[www.kidney-international.org](http://www.kidney-international.org)

**kidney**  
INTERNATIONAL



## KDIGO 2026 慢性肾脏病 (CKD) 贫血管理临床实践指南

- S3 表格、图表和补充材料 S7KDIGO 执行委员会
- S8 参考键
- S9 KDIGO S10 当前使用的慢性肾脏病 (CKD) 命名法将常规单位转换为 SI 单位
- S10 CKD S11 缩写和缩写中的等效蛋白尿类别
- S12 注意
- S13 前言
- S14 工作组成员 S16 摘要
- S17 介绍 来自指南联合主席
- S18 总结 建议声明和实践要点
- S29 章 1: 慢性肾病患者贫血的诊断和评估
- S37 第 2 章: 使用铁剂治疗人们的缺铁和贫血 患有慢性肾脏病
- S49 章 3: 使用红细胞生成刺激剂、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂和其他药物治疗慢性肾病患者的贫血
- S63 章 4: 输注红细胞治疗慢性肾病患者的贫血
- S70 指南制定方法 S77 传记和披露信息 S8
- 6 致谢
- S87 参考
- S95 附录 A: 基于人群的慢性肾病贫血管理算法

本文作为肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 赞助的补充的一部分发表。本补充中表达的意见或观点是作者的意见或观点,并不一定反映国际肾脏病学会或爱思唯尔的意见或建议。作者在补充中提到的产品的剂量、适应症和使用方法可能反映了他们的临床经验,也可能来自专业文献或其他临床来源。由于体外和体内系统之间以及实验室动物模型和人类临床数据之间的差异,体外和动物数据不一定与临床结果相关。

## 桌子

- S30 表 1.不同国家 CKD 阶段贫血患病率 S40 表 2.选择口服和静脉注射时应考虑的因素铁。
- S40表3。口服铁剂、治疗方案以及影响不同剂型之间选择的因素
- S41桌子 4.静脉铁剂配方和治疗方案 S44 表。5.情况需要更频繁地进行铁测试。
- S51桌子 6.对于有 HIF-PHI 发生不良事件风险的贫血和 CKD 患者的考虑因素 S55 表 7. ESA 的剂量
- S58表 8.截至 2024 年 10 月批准上市的 HIF-PHI 概述
- S 5 9 表 9.对红细胞生成刺激剂 S60 反应低下的原因表 10.对 ESA 低反应性的定义
- S68桌子 11.减少 CKD 患者红细胞输注的策略。
- S71 表 12.PICOS 格式 S75 中的临床问题和系统评价主题表 13.证据确定性等级的分类
- S75桌子 14.用于对证据的确定性进行分级的 GRADE 系统。
- S76桌子 15.KDIGO 命名法和分级建议描述 S76 表 16.推荐强度的决定因素。

## 图

- S29图 1.慢性肾脏病 (CKD) 贫血的概述及其定义, 患病率跨 CKD 阶段、潜在原因和相关结果。
- S31图 2.慢性肾脏病贫血的机制。
- S32 图 3.慢性肾脏病 (CKD) 缺铁的概述及其定义, 患病率 CKD 分期、潜在原因和相关结果
- S33图 4.铁在不同铁相关状态下的系统运动。
- S34图 5.慢性肾病 (CKD) 人群贫血检测频率的建议。
- S35图 6.慢性肾病 (CKD) 患者贫血时遵循的不同步骤流程图 S47 图 7. 静脉注射 (iv) 反应的 建议处理铁
- S49图 8. Potentially除了促红细胞生成素产生减少之外, 慢性肾病贫血也是可逆的原因
- S60图 9.炎症性贫血的病理生理机制。
- S61图 10.持续红细胞生成刺激剂(ESA)低反应性的治疗算法。
- S63图 11.与其他无关风险相比, 红细胞输注的感染性和非感染性不良反应。
- S65图 12.与红细胞输注数量相关的针对随机供体测试组的淋巴细胞毒性抗体反应性。
- S68图 13. 指导使用红细胞输注治疗慢性肾病患者贫血的算法
- S74图 14.搜索产量和研究流程图。

## 附录 A:基于人群的慢性肾病贫血治疗算法

- S95 附录图1.慢性肾病贫血的治疗 G5 接受血液透析 S96 附录图 2.未接受透析的慢性肾病贫血的治疗
- S97附录图 3.慢性肾病 G5 接受腹膜透析的贫血管理 S98附录 图 4.肾移植受者贫血和慢性肾病的管理 S99
- 附录图 5.儿童贫血和慢性肾病的治疗

## 补充材料

## 附录 A. 搜索策略

表S1. 系统评价主题的搜索策略

## 附录 B. 与医学研究所 (IOM) 指南制定标准的一致性

表S2. 指南制定清单——IOM 制定值得信赖的临床实践指南的标准

表S3. 改编的系统评价报告标准清单

## 附录 C. 数据补充——指南文本中引用的调查结果总结 (SoF) 表

*第二章:使用铁剂治疗慢性肾病患者缺铁和贫血*

表S4. 患有贫血和慢性肾病的成人 G5 接受血液透析和红细胞生成刺激剂/缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂-铁剂剂量与安慰剂相比, 关键结果

表S5. 患有贫血和慢性肾病的成人 G5 接受血液透析和红细胞生成刺激剂/缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂-铁剂剂量与安慰剂相比, 重要的结果

表S6. 接受血液透析的贫血和慢性肾病 G5 成人——静脉铁剂给药剂与口服铁剂给药剂, 关键结果

表S7. 接受血液透析的贫血和慢性肾病 G5 成人——静脉铁剂给药剂与口服铁剂给药剂, 重要的结果

表S8. 与安慰剂相比, 未接受透析或红细胞生成刺激剂/缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂-铁剂剂量的贫血和慢性肾病成人, 关键结果

表S9. 与安慰剂相比, 未接受透析或红细胞生成刺激剂/缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂-铁剂剂量的贫血和慢性肾病成人的重要结果

表S10. 未接受透析的贫血和慢性肾病成人——静脉铁剂与口服铁剂, 关键结果

表S11. 未接受透析的贫血和慢性肾病成人——静脉铁剂与口服铁剂, 重要结果

*第3章:使用红细胞生成刺激剂、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂和其他药物治疗慢性肾病患者贫血*

表S12. 患有贫血和慢性肾病的人接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂相比, 具有关键的结果

表S13. 患有贫血和慢性肾病的人接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂, 重要的结果

表S14. 接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂的贫血和慢性肾病患者血压结果

表S15. 接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂的贫血和慢性肾病患者血红蛋白结果

表S16. 患有贫血和慢性肾病的人接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂——转铁蛋白饱和度

表S17. 患有贫血和慢性肾病的人接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂相比, 总铁结合能力

表S18. 患有贫血和慢性肾病的人接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂——血清铁蛋白

表S19. 患有贫血和慢性肾病的人接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂——血清铁调素

表S20. 患有贫血和慢性肾病的人接受透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂——血清铁

- 表S21。患有贫血和慢性肾病 G5 的患者接受腹膜透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂相比，具有关键的结果
- 表S22。患有贫血和慢性肾病 G5 的患者接受腹膜透析——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂，重要的结果
- 表S23。患有贫血和慢性肾病且未接受透析的患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂相比，具有关键的结果
- 表S24。未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂相比，重要的结果
- 表S25。未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂相比，血压结果
- 表S26。未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂相比，血红蛋白结果
- 表S27。未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂——转铁蛋白饱和度
- 表S28。未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂相比，总铁结合能力
- 表S29。未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂——血清铁蛋白
- 表S30。未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂——血清铁调素
- 表S31。未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂——血清铁
- 表S32。患有贫血和慢性肾病的成人接受透析——红细胞生成刺激剂与安慰剂或标准治疗相比，关键结果
- 表S33。患有贫血和慢性肾病的成人接受透析——红细胞生成刺激剂与安慰剂或标准治疗相比，重要的结果
- 表S34。患有贫血和慢性肾病的成人接受透析——红细胞生成刺激剂 (ESA) 以达到更高的血红蛋白目标，与 ESA 以达到较低的血血红蛋白目标相比，具有关键的结果
- 表S35。患有贫血和慢性肾病的成人接受透析——红细胞生成刺激剂 (ESA) 以达到更高的血红蛋白目标，与 ESA 以达到较低的血血红蛋白目标相比，具有重要的结果
- 表S36。患有贫血、慢性肾病和心力衰竭的成人——给予红细胞生成刺激剂 (ESA) 以达到较高的血红蛋白目标与给予 ESA 以达到较低的血血红蛋白目标，重要的结果
- 表S37。患有贫血和慢性肾病的成人未接受透析——红细胞生成刺激剂 (ESA) 用于达到更高的血红蛋白目标，与 ESA 用于达到较低的血血红蛋白目标相比，具有关键的结果
- 表S38。患有贫血和慢性肾病的成人未接受透析——红细胞生成刺激剂 (ESA) 用于达到较高的血红蛋白目标与 ESA 用于达到较低的血血红蛋白目标相比，重要结果:分类
- 表S39。患有贫血和慢性肾病的成人未接受透析——红细胞生成刺激剂 (ESA) 用于达到更高的血红蛋白目标，与 ESA 用于达到较低的血血红蛋白目标相比，重要结果:持续
- 表S40。患有贫血和慢性肾病的成人未接受透析——红细胞生成刺激剂与安慰剂或标准治疗相比，关键结果
- 表S41。患有贫血和慢性肾病的成人未接受透析——红细胞生成刺激剂与安慰剂或标准治疗相比，重要的结果
- 表S42。患有贫血和慢性肾病的儿童——红细胞生成刺激剂与安慰剂或标准治疗相比，关键结果
- 表S43。患有贫血和慢性肾病的儿童——红细胞生成刺激剂与安慰剂或标准治疗相比，重要的结果

## 附录 D. 数据补充——作为证据审查的一部分开发了额外的 SoF 表

- 表S44. 患有贫血和慢性肾病且未接受透析的成人——较高的红细胞生成刺激剂 (ESA) 剂量与较低的 ESA 剂量，血压结果
- 表S45. 患有贫血和慢性肾病的成人接受透析——较高的红细胞生成刺激剂 (ESA) 剂量与较低的 ESA 剂量，关键结果
- 表S46. 患有贫血和慢性肾病的成人接受透析——较高的红细胞生成刺激剂 (ESA) 剂量与较低的 ESA 剂量，重要的结果
- 表S47. 患有贫血和慢性肾病的儿童——较高的红细胞生成刺激剂 (ESA) 剂量与较低的 ESA 剂量，关键结果
- 表S48. 患有贫血和慢性肾病的儿童——较高的红细胞生成刺激剂 (ESA) 剂量与较低的 ESA 剂量，重要的结果
- 表S49. 与安慰剂相比，未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂，具有关键的结果
- 表S50. 与安慰剂相比，未接受透析的贫血和慢性肾病患者——缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂，重要的结果
- 表S51. 与安慰剂相比，接受透析(缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂)的贫血和慢性肾病患者具有关键的结果
- 表S52. 与安慰剂相比，接受透析(缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂)的贫血和慢性肾病患者的重要结果

## 附录 E. PRISMA 图表

*第二章:使用铁剂治疗慢性肾病患者的缺铁和贫血*

图S1. 临床问题“铁剂给药剂对贫血和慢性肾病患者的益处和危害是什么?”的PRISMA图

*第3章:使用红细胞生成刺激剂、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂和其他药物治疗慢性肾病患者的贫血*

图S2. 针对临床问题“缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂与红细胞生成刺激剂对贫血和慢性肾病患者的益处和危害是什么?”的 PRISMA 图

图S3. 临床问题“红细胞生成刺激剂对贫血和慢性肾病患者的益处和危害是什么?”的PRISMA图

图S4. 临床问题“缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂对贫血和慢性肾病患者的益处和危害是什么?”的PRISMA图?

补充材料可在 [www.kidney-international.org](http://www.kidney-international.org) 上获取。

## KDIGO 执行委员会

加拉贝德·埃克诺扬 (Garabed Eknoyan), 医学博士  
 诺伯特·拉梅尔 (Norbert Lameire), 医学博士、哲学博士  
 KDIGO 联合主席

Wolfgang C. Winkelmayer, 医学博士、公共卫生硕士、ScD 前任联合主席

Michel Jadoul, 医学博士  
 KDIGO 联合主席

Morgan E. Grams, 医学博士、哲学博士,  
 MHS KDIGO 联合主席

Sunita Bavanandan, MBBS  
 Rolando Claire-Del Granado, 医学博士、FASN、FISN  
 Michelle R. Denburg, 医学博士、MSCE  
 Vivekanand Jha, 医学博士、DM、FRCP、FAMS  
 Michelle A. Josephson, 医学博士、FASN  
 Rümeyza Kazancıoğlu, 医学博士  
 霍莉·克莱默, 医学博士、公共卫生硕士  
 Adrian Liew, 医学博士、MBBS、MRCP、FAMS、FASN、FRCP、MClinEpid  
 Reem A. Mustafa, 医学博士、哲学博士、公共卫生硕士

Michelle M. O'Shaughnessy, MB、BCh、BAO、MS、MD  
 Patrick Rossignol, 医学博士、哲学博士  
 Mark J. Sarnak, 医学博士、理学硕士  
 Paul E. Stevens, MB, FRCP  
 Rita S. Suri, 医学博士、理学硕士  
 Ifeoma Ulasi, MBBS、FWACP、PGD、理学硕士  
 Marc G. Vervloet, 医学博士、博士、FERA  
 Motoko Yanagita, 医学博士、博士

## KDIGO 工作人员

John Davis, Emeritus Chief Executive Officer  
 Danielle Green, Chief Executive Officer  
 Melissa Thompson, Chief Operating Officer  
 Michael Cheung, Chief Scientific Officer  
 Amy Earley, 指南开发 司长  
 Jennifer King, 医学写作  
 Tanya Green, 教育 司长  
 Coral Cyzewski, 通信项目 司长  
 Kathleen Conn, 司长

# 参考键

## 评级指南建议的命名和描述

在每项建议中，建议的强度表示为 1 级或 2 级，支持证据的确定性显示为 A、B、C 或 D。

等级	影响		
	患者	临床医生	政策
一级， “我们推荐”	大多数处于你这种情况的人都会这样做	大多数患者应该接受推荐的行动方案	可以评估该建议作为制定政策或绩效措施的候选人。
二级， “我们建议”	大多数处于您情况的人会想要推荐的行动方案，但许多人不会。	不同的选择将适合不同的患者。每个患者都需要帮助来做出符合她或他的价值观和偏好的管理决策。	该建议可能需要利益相关者的实质性辩论和参与才能确定政策。
等级	证据的确定性	意义	
A	高的	我们相信真实效果与估计效果接近。	
B	中等的	真实效果很可能接近估计效果，但也有很大不同之可能性。	
C	低的	真实效果可能与估计效果有很大不同。	
D	很低	对效果的估计是非常不确定的，往往与真实的效果相去甚远。	

实践要点是代表工作组专家判断的基于共识的陈述，不评分。当临床问题没有进行系统评价时，它们会发布，以帮助读者实施分级建议的指导(例如，监测频率、提供标准护理[例如定期门诊就诊]和转诊至专科护理)，或者当替代方案被认为是荒谬时，发布“良好实践声明”。用户应将练习点视为专家指导，并根据他们认为合适的方式使用它来告知患者的护理。尽管这些陈述是根据不同的方法制定的，但不应被视为不那么重要或从分级建议中降级。

KDIGO 当前使用的慢性肾病 (CKD) 命名

CKD 被定义为肾脏结构或功能异常，持续至少 3 个月，对健康产生影响。CKD 根据病因、GFR 类别 (G1-G5) 和蛋白尿类别 (A1-A3) 进行分类，缩写为 CGA。

KDIGO:按 GFR 和蛋白尿类别划分的 CKD 预后				持续性蛋白尿类别 描述和范围		
				A1	A2	A3
				正常至轻度	适度地增加	严重增加
				<30 mg/g	30-300 /克	>300 毫克
GFR 类别 (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) 描述和范围	G1	正常或高	≥90			
	G2	轻度下降	60–89			
	G3a	轻度至中度下降	45–59			
	G3b	中度至重度下降	30–44			
	G4	严重下降	15–29			
	G5	肾衰竭	<15			

Green:低风险(如果没有其他肾脏疾病标志物，则没有 CKD);黄色:风险中度增加;橙色:高风险;红色:风险非常高;GFR, 肾小球滤过率。

## 传统单元向 SI 单元的转换因素

	常规单位	转换因素	SI单位
肌酐	毫克/分升	88.4	m摩尔/升
铁蛋白	ng/ml	1	m克/升
血红蛋白	克/分升	10	克/升

SI, 国际单位制。

注:常规单位转换系数为 1/4 SI 单位。

## CKD 中的等效白膜分类

类别	远射线 (毫克/24小时)	ACR(近似等效)		条款
		(毫克/毫摩尔)	(毫克/克)	
A1	<30	<3	<30	正常至轻度增加
A2	30–300	3–30	30–300	适度增加*
A3	>300	>30	>300	严重增加

ACR, 白蛋白-肌酐比值;AER, 白蛋白排泄率;CKD, 慢性肾脏病。

\*相对于年轻人的水平。

# 缩写和缩写词

AABB协会	血液与生物疗法的进步	HR危险	比率
错误	血红蛋白和肾功能不全的结果	HRQoL与健康相关	生活质量
CI信心	间隔	白细胞介素-6	白细胞介素-6
慢性肾病	肾脏疾病	静脉注射	静脉内
CKD G5D	接受透析的慢性肾病 CKD G5HD	KDIGO	肾脏疾病:改善全球结果
	chronic kidney disease G5 receiving		
	血液透析	KRT肾脏	替代疗法
CKD G5PD	chronic肾病G5接受腹膜透析	KTR肾脏	移植受者
CRP	C反应蛋白	LVH左	心室肥大
驾驶	透析患者对静脉铁剂的反应		
	铁蛋白升高	MACE主要	不良心血管事件
DSA供体特异性	抗体	MCV平均值	体积
eGF估计	肾小球滤过率	奥罗德斯	比率
EMA欧洲	药品管理局	PD腹膜	透析
EPO	促红细胞生成素	PICOS人口,	干预、比较器、结果和研究设计 PIVOTAL
ERFE	赤藓酮	Proactive	静脉注射 irOn 治疗
电台	证据审查小组		血液透析患者
ESA红细胞生成刺激	代理	PRA小组	反应性抗体
FDA食品	和药品管理局	普拉克卡普尔	红细胞再生障碍
FGF23成纤维细胞	生长因子23	PTA移植后	贫血
GRADE建议分级	评估、开发和评估	生活质量	生命
H <sub>1</sub> 组胺	1型	红细胞红	血细胞
血红蛋白	血红蛋白	RCT随机化	对照试验
高清	血液透析	RR风险	比率
HIF-PHI	缺氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂	SCr血清	肌酐
HLA人类	白细胞抗原	治疗	使用阿拉内普治疗减少心血管事件的试验
		TSAT转铁蛋白	饱和
		USRDS美国肾脏	数据系统
			世界卫生组织 卫生组织

# 注意

## 第一部分:临床实践指南的使用

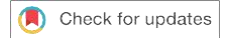
本临床实践指南文件基于 2024 年 10 月最后一次进行的文献检索。它旨在协助决策。它无意定义护理标准,也不应被解释为开出专属的管理疗程。当临床医生考虑个体患者的需求、可用资源以及机构或实践类型特有的局限性时,实践中的差异将不可避免地适当发生。使用这些建议的医疗保健专业人员应决定如何将其应用到自己的临床实践中。

## 第二节:披露

肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 尽一切努力避免可能因外部关系或工作组成员的个人、专业或商业利益而产生的任何实际或合理认为的利益冲突。工作组的所有成员都必须填写、签署并提交一份披露和证明表,显示所有可能被视为或实际利益冲突的关系。本文件每年更新一次,并相应调整信息。所有报告的信息全部在本文件末尾在工作组成员的披露部分中完整发布,并存档在 KDIGO。

版权所有 2025, 肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO)。由爱思唯尔公司出版代表国际肾脏病学会。这是一篇根据 CC BY-NC-ND 许可 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。根据国家版权法允许,可以制作单份副本供个人使用。对于希望制作复印件用于非营利教育使用的教育机构,可享受特殊待遇。本文根据知识共享署名-非商业-无衍生品许可证 (CC BY-NC-ND) 的条款发布。出于非商业目的,您可以复制和分发本文,在其他作品中使用文章的部分或提取,并对文章进行文本或数据挖掘,前提是您未经 Elsevier 或 KDIGO 许可不得修改或修改文章。您也可以创建文章的改编仅供个人使用,但不要将其分发给其他人。您必须对原著给予适当的认可,并通过相关 [浸润深度](#) 链接到正式出版,以及链接到上述知识共享用户许可。如果允许改编,必须说明改编是当前作者提出的,不应被视为原始作者的认可。无需未经更改的非商业用途许可。如需商业用途、如何寻求重印、复制或改编或翻译许可的详细信息以及有关 KDIGO 权限政策的更多信息,请联系首席运营官 [Melissa Thompson](mailto:melissa.thompson@kdigo.org), 地址为 [melissa.thompson@kdigo.org](mailto:melissa.thompson@kdigo.org)。

KDIGO、Kidney International、出版商以及作者、贡献者或编辑均不对任何直接、间接、附带、特殊、模范或后果性损害(包括不受限制的损失利润)或任何对人员或财产的伤害和/或损害承担任何责任,但由任何责任理论引起,无论是在合同、严格责任或侵权(包括产品责任、疏忽或其他)中,由于使用或操作本文材料中包含的任何方法、产品、说明或想法而以任何方式产生的。



# 前言

肾脏国际 (2026) 109(增刊 1S), S1-S99; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.06.006>

版权所有 © 2025, 肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO)。由爱思唯尔公司出版代表国际肾脏病学会。这是一篇根据 CC BY-NC-ND 许可证 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) 的开放获取文章。

贫血是慢性肾脏病 (CKD) 的常见且严重的并发症,影响全世界患者的预后和生活质量。随着对 CKD 贫血的认识不断发展,我们的临床方法也必须如此。考虑到这一点,肾脏疾病:改善全球结果 (KDIGO) 很自豪地推出更新的慢性肾脏病贫血管理临床实践指南。

该指南代表了一项全面且基于证据的更新,旨在支持医疗保健提供者对 CKD 各个阶段贫血进行最佳评估和管理。它不仅反映了最新的科学进步和新兴疗法,而且还体现了对个性化患者护理和全球适用性的承诺。该指南解决了诊断、铁管理、红细胞生成刺激剂的使用和新治疗策略等关键领域,始终强调平衡益处、风险以及患者的价值观和偏好。

KDIGO 不断努力保持最高卓越标准,并通过系统流程将最新进展和广泛接受的临床标准纳入医疗保健提供者中,提供最相关的循证指导。因此,该指南包括 KDIGO 方法手册中提出的分级建议和实践要点的组合。分级建议基于对证据的系统审查,并根据建议的强度(1 级或 2 级)和证据的确定性(A,“高”进行分级;B,“中等”;C,“低”;或 D,“非常低”)。实践要点是未经评分的、基于共识的声明,代表工作组的专家判断。虽然实践要点是在没有出现的情况下发布的

系统审查,大多数实践要点旨在为分级建议的实施提供信息;它们通常以图形格式提供。读者应将实践要点视为专家指导或“良好实践陈述”,并根据他们认为合适的方式使用它们来告知患者的护理。

为了确保指南制定过程中的透明度,根据 KDIGO 政策,指南更新草案已公开供公众评论。我们非常感谢科学界收到的宝贵反馈,为该指南的临床相关性和全球适用性做出了贡献。所有工作组成员均已修改并批准更新以供正式发布。

如果没有这些致力于人员付出时间、专业知识和洞察力的不懈努力,本指南的发展就不可能实现。我们衷心感谢该指南的联合主席——Jodie L. Babitt, 医学博士和 Marcello Tonelli, 医学博士、SM、理学硕士、FRCPC——在整个过程中的杰出领导力和远见。我们同样感谢工作组成员、证据审查团队和 KDIGO 工作人员的合作、严谨和始终致力于卓越。

我们希望该指南成为改善 CKD 相关贫血患者护理和结果的宝贵工具,并邀请临床医生、研究人员和政策制定者将其作为最佳实践和持续创新的基础。

摩根·E·格拉姆斯, 医学博士、哲学博士、MHS

Michel Jadoul, 医学博士  
KDIGO  
联合主席

# 工作组成员

## 工作组合作者

Jodie L. Babitt, 医学博士马萨  
诸塞州总医院波士顿, 马萨  
诸塞州 美国

Marcello Tonelli, 医学博士、SM、理学硕士,  
加尔各答 FRCPC 大学  
加拿大艾伯塔省卡尔加里

## 工作组

Jeffrey S. Berns, 医学博士, FASN  
宾夕法尼亚大学医院, 宾夕法尼亚州费城, 美  
国

Siah Kim, BSc(Hons)、MBBS、FRACP、MMed(ClinEpi)、博  
士 Westmead 儿童医院  
新南威尔士州悉尼, 澳大利亚

Biykem Bozkurt, 医学博士、哲学博士、FHFS  
A、FAHA、FACC、FSEC、FACP  
贝勒医学院休斯顿, 德克萨  
斯州 美国

José A. Moura-Neto, 医学博士、博士、MBA、FASN、FACP、  
FRCP(Lon)  
巴西巴哈亚巴哈亚圣保罗医学和公共卫生学院

Rebecca S. Cheung Khedairy, LL.M.,  
MA 华盛顿大学医学分校西雅图, 华  
盛顿, 美国

Evi V. Nagler, 医学博士、  
哲学博士, 比利时根特根特  
大学医院

亚里埃利·库瓦斯  
肾脏研究所 Louisville,  
Kentucky, 美国

帕特里克·罗西尼奥尔, 医学博士、哲学博士  
洛林大学和南锡地区大学医院中心, 法国南锡  
以及格蕾丝公主医院和摩纳哥  
私人血液透析中心和摩纳哥 临床研究 基础设施网络  
(M-CRIN)  
摩纳哥

Emmanuel E. Effa, MBBCh, 理学硕士(ClinEpi  
i), FMCP 卡拉巴尔大学  
卡拉巴尔, 尼日利亚跨河州

Manisha Sahay, 医学博士、DNB、FA  
MS、FRCP 奥斯曼尼亚医学院和医  
院, 印度特兰加拉邦海得拉巴

Michele F. Eisenga, 医学博士、博士  
大学医学中心 Groningen Groningen,  
荷兰

Tetsuhiro Tanaka, 医学博士、哲学博  
士, FASN 东北大学,  
仙台, 宫城, 日本

史蒂文·菲什班, 医学博士  
Hofstra & Northwell 健康中心扎克医学院  
纽约大颈, 美国

Angela Yee-Moon Wang, 医学博士(UNSW)、博士(HK  
U)、FRCP(Edin/Lond)  
杜克-新加坡国立大学 (NUS) 和新加坡综合医  
院  
新加坡

Yelena Z. Ginzburg, 医学博  
士西奈山医院  
纽约, 纽约, 美国

沃尔克·H·哈斯, 医学博士  
范德比尔特大学医学中心田纳西州纳  
什维尔, 美国

David C. Wheeler, 医学博  
士, FRCP 伦敦大学学院,  
伦敦, 英国

S. Susan Hedayati, 医学博士、理学硕  
士、FASN、FACP 斯托尼布鲁克大学  
纽约州斯托尼布鲁克, 美国

方法委员会代表 **Elie A. Akl**, 医学博士、公共卫生  
硕士、法学博士贝鲁特美国大学  
黎巴嫩贝鲁特

证据审查团队

约翰·霍普金斯大学循证实践中心

**Karen A. Robinson**, 博士, 医学教授 **Lisa M.  
Wilson, ScM**, 高级研究助理 **Renee F. Wilson,  
MS**, 高级研究助理

**Dipal M. Patel**, 医学博士、哲学博士、医学助理教授 **Troy  
Gharibani, BS、BA**, 研究助理  
徐浩杨, 硕士, 研究助理 贾元喜, 博士,  
研究助理

# 摘要

肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 2026 慢性肾脏病 (CKD) 贫血管理临床实践指南是 KDIGO 2012 年该主题指南的更新。该指南告知患有贫血和 CKD 的成人和儿童的护理, 无论是否接受肾脏替代治疗。该指南包括关于CKD贫血的诊断和评估、使用铁剂治疗CKD缺铁和贫血、使用红细胞生成刺激剂、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂和其他药物治疗CKD贫血以及输注红细胞治疗CKD贫血的章节。提出新的命名法来定义不同缺铁状态, 用“全身性缺铁”代替“绝对缺铁”, 用“铁限制性红细胞生成”代替“功能性缺铁”, 以更准确地反映病理生理状态。更新考虑了截至 2024 年 10 月发表的随机对照试验的证据。该指南根据严格的正式证据审查以及实践要点和支持信息图谱, 提供可行的建议, 以帮助指南建议的实施。该指南的目标受众包括参与贫血和 CKD 患者护理的提供者以及贫血和 CKD 患者本身。本指南的制定遵循明确的证据审查和评估过程。指南建议基于对相关研究的系统审查以及按照“建议评估、制定和评估分级”(GRADE)方法对证据的确定性和建议的强度进行评估。讨论了证据的局限性, 并提出了未来研究的建议领域。

关键词:贫血;慢性肾脏病;循证的;等级;指南;KDIGO;系统评价

引用

引用本文件时, 应使用以下格式:肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 贫血工作组。KDIGO 2026 慢性肾脏病 (CKD) 贫血管理临床实践指南。肾脏国际。2026;109(1S):S1-S99。

# 指南联合主席介绍

贫血是慢性肾脏病 (CKD) 的常见并发症，并且在肾小球滤过率较低的人群中日益普遍。贫血与大量的发病率和死亡率相关，包括功能能力下降、生活质量差以及心血管疾病和死亡风险增加。因此，贫血治疗是当代肾脏病学实践的重要组成部分。

自《肾脏疾病:改善全球结果 (KDIGO) 2012 年 CKD 贫血临床实践指南》发布以来，发生了一些相关新进展。近年来，人们对导致该人群贫血的机制有了更好的了解，铁补充策略的新证据，以及缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)等新药物都出现了。然而，关于开始治疗的指征、最佳治疗目标以及如何最好地降低药物相关不良事件的风险仍然存在不确定性。

KDIGO 2026 CKD 贫血管理临床实践指南使用最新可用证据更新了 2012 年指南。该指南旨在帮助医疗保健提供者和患者在肾脏疾病的范围内做出明智的决定，包括不接受透析的 CKD 人群，以及接受血液透析或腹膜透析或肾移植的人群，包括成人和儿童。

工作组委托专家证据审查小组对现有证据进行严格的系统审查。特别关注评估铁补充策略、红细胞生成刺激剂 (ESA)、HIF-PHI 和红细胞输注作用的新临床试验数据。这些建议旨在平衡疗效、安全性、患者偏好、实施考虑和资源考虑。工作组尽最大努力指出缺乏证据的地方，并解释影响每项建议强度和方向的因素。与最近的 KDIGO 指南一样，提出了一系列实践要点来提供建议

临床医生对未进行系统评价的护理实际方面进行咨询。

该指南分为 4 章。第一章讨论 CKD 贫血的评估和诊断。第二章重点讨论铁管理，包括补充铁剂的适应症和可能影响其给药途径的因素。第 3 章介绍了 ESA 和 HIF-PHI 的启动和监测指南。第 4 章讨论红细胞输注的作用。每个章节都包含建议和/或练习要点。在发布建议时，会提供支持理由和实施考虑因素。在可能的情况下，2 级建议会附有可能导致医疗保健提供者遵循(或不遵循)特定患者该建议的因素的讨论。该指南还确定了需要额外研究来指导未来实践的领域，并提供了综合的基于人群的算法来总结贫血管理指南(附录 A)。

与所有 KDIGO 指南一样，贫血指南旨在提供信息，但不指导实践;患者个人情况、偏好和临床判断仍然对决策至关重要。该指南是使用国际公认的指南制定流程制定的，承认建议将随着新证据的出现而发生变化。

在整个指南中，重点是以患者为中心的护理以及根据每个患者的价值观和偏好做出的个性化治疗决策。工作组试图确保该指南与在广泛的临床环境中实践的全球受众相关。

我们感谢工作组成员、证据审查小组、外部审查人员以及所有敬业的 KDIGO 工作人员对本指南的贡献。

Jodie L. Babitt, 医学博士  
Marcello Tonelli, 医学博士、SM、理学硕士, FRCPC 贫血指南联合主席

# 建议声明和实践要点摘要

## 第 1 章:慢性肾病患者贫血的诊断和评估

### 1.1 CKD 贫血 CKD 贫血的

定义

[没有建议或实践要点]

CKD 中贫血的患病率

[没有建议或实践要点]

CKD 贫血的病理生理学

[没有建议或实践要点]

CKD 贫血相关的结果

[没有建议或实践要点]

### 1.2 CKD 中缺铁 CKD 中缺铁的定义

定义

[没有建议或实践要点]

CKD 中缺铁的患病率

[没有建议或实践要点]

CKD 缺铁的病理生理学

[没有建议或实践要点]

CKD 中与缺铁相关的结果

[没有建议或实践要点]

### 如何诊断和评估 CKD 贫血和缺铁

实践点 1.2.1:对于慢性肾病 (CKD) 患者,在转诊时、随访期间以及根据症状怀疑贫血时定期检测贫血(图 5)。使用以下一套检查是否贫血:全血细胞计数、网织红细胞(网织红细胞生成指数)、铁蛋白和转铁蛋白饱和度(TSAT)(图 6)。

人口	频率(至少)
CKD G3	每年
CKD G4	每年两次
CKD G5 或 G5D	每 3 个月一次

图 5 | 慢性肾病 (CKD) 人群贫血的建议检测频率。建议的间隔是测量血红蛋白水平的最低频率。对于使用红细胞生成刺激剂或缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的患者、血红蛋白水平低于目标范围的患者或 CKD 快速进展的患者,建议提高检测频率。CKD G5D, CKD G 5 接受透析。

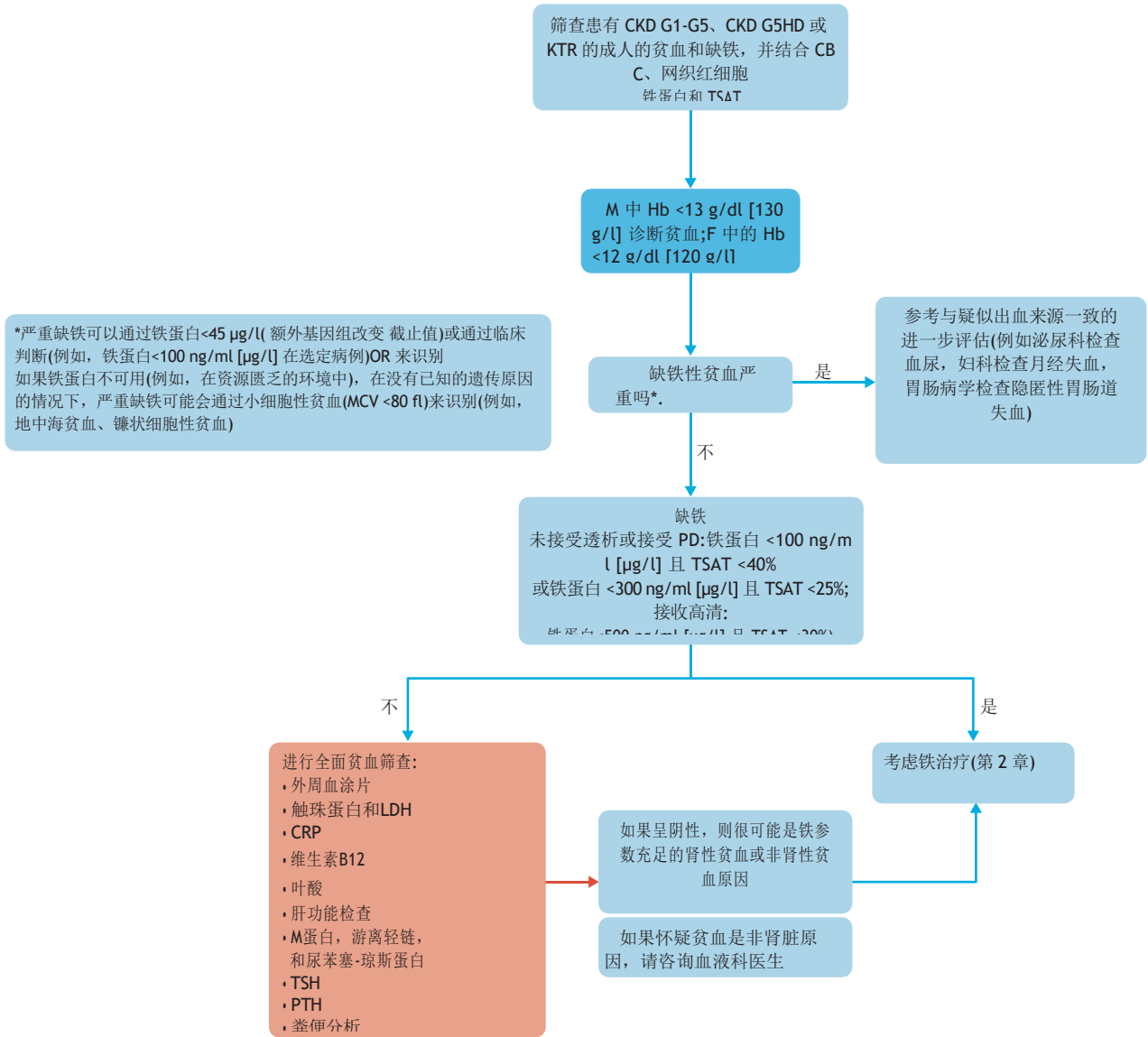


图 6 | 慢性肾病 (CKD) 患者贫血时遵循的不同步骤流程图。额外基因组改变，美国胃肠病学协会;CBC，全血细胞计数;CKD G1-G5，不接受透析的慢性肾脏病;CKD G5HD，慢性肾脏病G5接受血液透析;CRP，C反应蛋白;F，女性;GI，胃肠道;Hb，血红蛋白;HD，血液透析;KTR，肾移植受者;LDH，乳酸脱氢酶;M，男;MCV，平均红细胞体积;PD，腹膜透析;PTH，甲状旁腺激素;TSAT，转铁蛋白饱和度;TSH，促甲状腺激素。

练习点1.2.2: 对于初始检查未能揭示病因的贫血和 CKD 患者, 请考虑扩大小组, 根据临床情况确定潜在的根本原因:

- 血涂片审查
- 触珠蛋白
- 乳酸脱氢酶
- C反应蛋白
- 维生素B12
- 叶酸盐
- 肝功能检查
- 血清 蛋白质电泳, 免疫固定、血清游离轻链和尿 BenceJones 蛋白
- 促甲状腺激素
- 甲状旁腺激素
- 粪便潜血检查。

实践第1.2.3点: 在没有测得铁蛋白或已知遗传原因的情况下, 铁蛋白<45 ng/ml(<45 mg/l)或小细胞性贫血(平均红细胞体积<80 fl)的贫血和CKD患者, 以及缺铁原因不确定的情况下, 考虑临床评估失血。转介

胃肠病学家/妇科医生/泌尿科医生可能适合确定病因。

## 第二章:使用铁剂治疗慢性肾病患者的缺铁和贫血

建议 2.1:对于患有贫血且接受血液透析 (CKD G5HD) 的 CKD G5 患者, 如果铁蛋白  $\leq 500$  ng/ml ( $\leq 500$  mg/l) 且 T SAT 为 30% (2D), 我们建议开始铁剂治疗。

建议 2.2:对于正在开始铁剂治疗的贫血和 CKD G5HD 患者, 我们建议使用静脉注射 (iv)铁而不是口服铁 (2D)。

练习点2.1: 对于正在开始铁剂治疗的 CKD G5HD 患者, 应静脉注射使用主动方法来维持稳定的铁状态。

建议 2.3:对于患有贫血且未接受透析的 CKD 或接受腹膜透析的 CKD G5 (CKD G5PD) 的患者, 我们建议在以下情况下开始服用铁剂:(二维):

- 铁蛋白 <100 ng/ml (<100 mg/l) 且 TSAT <40% 或
- 铁蛋白 $\pm$ 100 ng/ml ( $\pm$ 100 mg/l) 和 <300 ng/ml (<300 mg/l), TSAT <25%。

建议 2.4:对于未接受血液透析 (HD) 且未开始铁剂治疗的贫血和 CKD 患者, 我们建议使用口服铁剂或静脉注射铁剂根据个人的价值观和偏好、贫血和缺铁程度以及每种药物的相对疗效、耐受性、可用性和成本来选择铁剂 (2D)。

实践点 2.2:对于接受铁剂治疗的 CKD 患者, 如果铁蛋白 >700 ng/ml (>700 mg/l) 或 TSAT  $\geq$ 40%, 则保留常规铁剂是合理的。

实践点 2.3:对于接受口服铁剂治疗的 CKD 患者, 在不同配方和给药方案之间的选择取决于成本、患者个体偏好、耐受性和疗效。

练习点 2.4:接受静脉注射治疗的 CKD 患者铁, 不同制剂的选择取决于成本、患者个体偏好、安全性和耐受性和推荐给药方案。

实践点 2.5:对于接受铁剂治疗的 CKD 患者, 对于未接受透析或 CKD G5PD 的 CKD 患者, 每 3 个月检测一次血红蛋白 (Hb)、铁蛋白和 TSAT 是合理的, 对于 CKD G5HD 患者, 每 1-3 个月检测一次。

练习点 2.6: In接受铁剂治疗的 CKD 患者, 某些情况下可能需要更频繁地进行铁剂检测, 如表 5 所示。

表 5 | 需要更频繁地进行铁检测的情况

● 启动或增加红细胞生成刺激剂 (ESA) 或缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 的剂量
● 已知失血的事件
● 最近住院
● 铁蛋白或转铁蛋白饱和度 (TSAT) 显著增加或超出目标限值

练习点 2.7: Switch从口服到静脉注射如果 1-3 个月后最佳口服方案效果不足或耐受性较差, 则使用铁剂。

练习点 2.8: 对于接受铁剂治疗的 CKD 患者, 在全身感染期间考虑暂时停止铁剂治疗。

练习点 2.9: 接受静脉注射治疗的 CKD 患者铁, 与超敏反应相关的考虑因素  
静脉注射铁包括以下内容:

- 只有在有能力控制急性超敏反应和低血压反应的情况下才应静脉注射铁剂
- 静脉注射铁剂剂量不应超过该化合物的最大剂量/给药量(表 4)
- 通常不需要使用皮质类固醇或抗组胺药进行预处理(即 1 型组胺通道阻滞剂)
- 试用静脉注射剂量通常不需要铁, 因为缺乏反应并不能预测过敏的风险。

表 4 | 静脉铁剂配方和治疗方案

铁制剂	元素铁浓度	最大单剂量	最大剂量的最小输注时间	最小注射时间	考虑因素
低分子量右旋糖酐铁	50毫克/毫升	20毫克/公斤	50 mg 15 分钟, 100 毫克/分钟 4-6 小时	>60分钟	超敏反应低于高分子量右旋糖酐
蔗糖铁	20毫克/毫升	CKD:200 mg PD:400毫克	15分钟 2.5小时	5分钟	对于未接受 CKD G1-G5 治疗的患者 HD, 需要多次就诊 因为 1000 mg 不能在 a 中给予 单坐: CKD:5 周内服用 5 剂 200 mg PD:间隔 1.5 小时 14 天内输注 2 次 300 mg, 随后间隔 2.5 小时 14 天内输注 1 次 400 mg
葡萄糖酸铁	125毫克/毫	125毫	60分	10分	蔗糖复合物中的葡萄糖酸铁 (250 毫克 每周 4 剂) 足剂量可在 1 或 2 次坐位中给予 (750 mg, 分 2 剂, 间隔 1 周) 可能导致低磷血症, 尤其是早期 CKD 患者和肾移植受者
铁 羧基麦芽糖	50毫克/毫升	750 mg(FDA) 1000 毫克(EMA) A)	15分钟	7.5 分钟(FDA) 15 分钟(EMA)	足剂量可在单次坐位下给予
铁脱氨基羟马糖/ 异戊二烯铁	100毫克/毫升	1000 毫克(FDA) 20 毫克/公斤(E MA)	20 分钟(FDA) >如果#1000, 则 15 分钟 毫克;>30 分钟如果 >1000 毫克(EMA)	250毫克/分钟 (最大 500毫克) (EMA)	足剂量可在单次坐位下给予
非莫西托	30毫克/毫升	510毫克	15分钟	15分钟	足剂量可在单次坐位下给予 过敏(由于推注给药) 很少发生

CKD, 慢性肾脏病;EMA, 欧洲药品管理局;FDA, 食品和药物管理局;HD, 血液透析;静脉注射, 静脉注射;PD, 腹膜透析。

练习点2.10: 建议的静脉注射反应处理铁如图 7 所示。

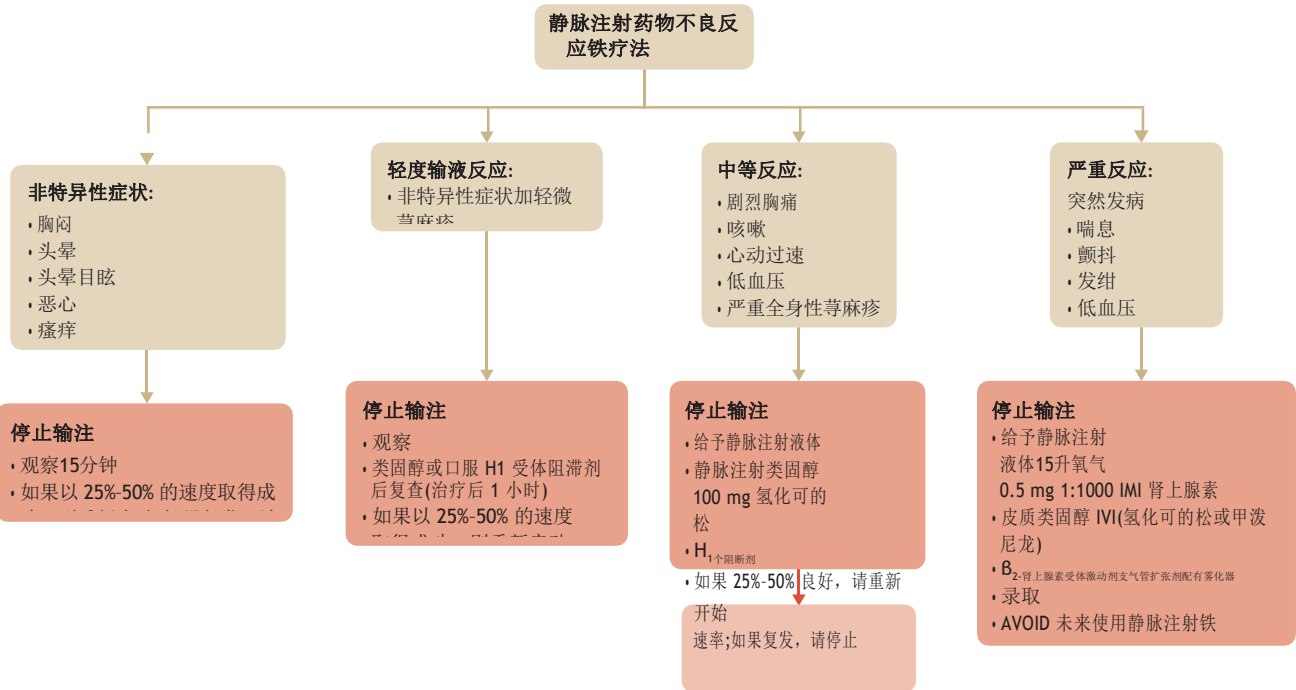


图 7 | 静脉注射 (iv) 反应的铁建议处理。H1, 1型组胺;IMI, 肌肉注射;IVI, 静脉输注。

实践点 2.11:对于患有 CKD 且严重缺铁(铁蛋白 <30 ng/ml [ $<30 \text{ mg/l}$ ] 且 TSAT <20%)但无贫血的患者, 考虑口服或静脉注射治疗铁。

### 第 3 章:使用红细胞生成刺激剂、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂和其他药物治疗慢性肾病患者的贫血

#### 3.1 治疗开始

实践点3.1:对于贫血和CKD患者(无论是否接受透析), 使用红细胞生成刺激剂(ESA)或缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIFPHI)来升高血红蛋白的决定应通过共同决策过程做出, 考虑到每个人的症状、红细胞(RBC)输注的潜在危害以及不良事件(如中风、心血管事件和癌症)的潜在风险。

练习点3.1.2: In患有贫血和 CKD 的患者，在开始 ESA 或 HIF-PHI 治疗之前，解决所有可纠正的贫血原因，包括缺铁(图 8)。

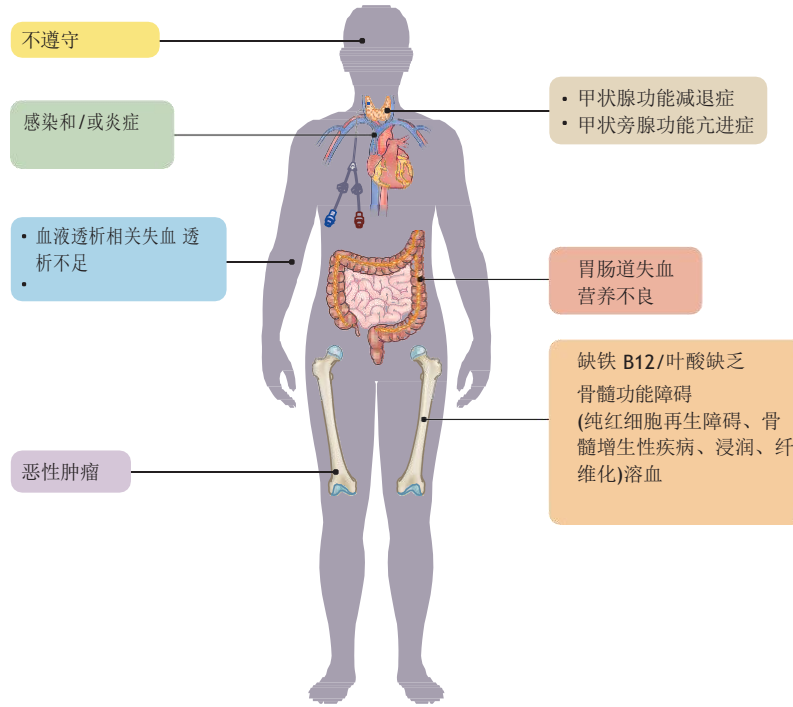


图 8 |除了促红细胞生成素产生减少之外，慢性肾病贫血的潜在可逆原因。GI，胃肠道。

建议 3.1.1:对于贫血和 CKD 患者，其贫血原因已得到纠正，我们建议使用 ESA 而不是 HIF-PHI 作为贫血的一线治疗 (2D)。

练习点 3.1.3: In people with anemia and CKD, HIF-PHIs should be avoided in those at increased risk for adverse 事件(表 6)。

表 6 |对于有 HIF-PHI 不良事件风险的贫血和 CKD 患者的注意事项

疾病发展或进展的理论风险或实验证据	根据临床试验中的不良事件概况对风险的担 忧	评估风险的数据不足;需要专门 的研究
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 活动性癌症或癌症病史至少 2-5 年未完 全缓解(基于试验排除标准)<sup>231</sup></li> <li>● 多囊肾病<sup>232</sup></li> <li>● 增殖性视网膜疾病<sup>233, 234</sup></li> <li>● 肺动脉高压<sup>235-237</sup></li> <li>● 怀孕</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 既往心血管事件(即中风和 心肌梗死)<sup>23</sup></li> <li>● 既往血栓栓塞事件(即深静脉血栓形成和 肺栓塞)<sup>231</sup></li> <li>● 既往血管通路血栓形成<sup>231</sup></li> <li>● 肝功能损害<sup>b</sup></li> <li>● 癫痫发作、剥脱性皮炎、甲状腺功能减退症 和细菌感染败血症(罗沙司他)<sup>238</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肾移植后贫血<sup>231</sup></li> <li>● 孩子们<sup>239</sup></li> </ul>

CKD, 慢性肾脏病;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂。

aHIF-PHI 在怀孕期间是禁忌的。具体指导请参阅单个化合物的包装说明书。

b建议肝功能不全的患者谨慎。不建议患有严重肝功能损害的患者使用 HIF-PHI。具体指导请参阅各个化合物的包装说明书。

## 3.2 ESA启动

建议 3.2.1:对于接受 HD 或腹膜透析的贫血和 CKD G5D 患者,我们建议在 Hb 浓度为 9.0–10.0 g/dl (90–100 g/l) 时开始 ESA 治疗 (2D)。

建议3.2.2:在未接受透析的CKD患者中,包括肾移植受者和儿童,开始ESA治疗的Hb浓度的选择应考虑贫血症状的存在、较高Hb浓度的潜在益处以及红细胞输注或ESA治疗的潜在危害(2D)。

## 3.3 ESA 维持治疗

建议 3.3.1:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 成人,我们建议将 Hb 水平目标降至 11.5 g/dl (115 g/l) 以下 (1D)。

实践点3.3.1:对于患有贫血和CKD的成人和儿童,ESA维持治疗的Hb目标的选择应个体化,考虑潜在的益处(例如,生活质量的改善、入学/成绩以及避免红细胞输注)和潜在的危害。

## 3.4 ESA 剂量、给药途径、给药和监测频率

## 3.4.1 ESA 剂量

实践要点 3.4.1.1:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,应根据患者的 Hb 浓度、体重和临床情况确定初始 ESA 剂量(表 7)。

表 7 | ESA 的剂量

ESA初始	剂量	剂量调整 <sup>a</sup>
表皮素 $\alpha$ 和R	未接受透析的 CKD:每周一次或两次 w50 U/kg (有些使用最多 100 U/kg, 每 2 周一次) (也可以以单位计算逐渐增加到方便的剂量,例如 4000 或 10,000 U, 每周使用一次或两次较低的剂量范围,每 2 周使用较高的剂量范围) CKD G5D:50–100 U/kg, 每周 3 次(可轮换至单位中的方	未接受透析的 CKD:增加或减少剂量和/或根据需要给药频率(一般每周不超过一次) CKD G5D:如果 Hb 升高,则增加剂量 25 U/kg/剂量 <4 周后 1.0 g/dl (<10 g/l)。将剂量减少 10–
促红细胞生成素仿生品	产品名称和剂量因地区而异(请参阅单独的产品信息)	
达贝泊汀	未接受透析的 CKD:每周 0.45 mg/kg 或 40–100 mg 每 2 周一次 CKD G5D:每周 0.45 mg/kg 或每 2 周 0.75 mg/kg(五片圆形至方便剂量:25、40、60、100、150 或 200 mg;300 和 500 mg 也有)	未接受透析的 CKD:增加或减少剂量和/或根据需要给药频率(一般每周不超过一次) CKD G5D:4 周后 Hb 升高 <1.0 g/dl (<10 g/l) 时,将剂量增加 25%。如果 Hb 在 4 周内升高 >2 g/dl (>20 g/l),则将剂量减少 25%
甲基聚乙烯乙二醇-表皮素 $\beta$	未接受透析的 CKD:每人 0.6 mg/kg 或 50–120 mg 2 周,或每月 1.5 mg/kg 或 120–200 mg/kg CKD G5D:每 2 周 0.6 mg/kg(可轮换至方便剂量)	未接受透析的 CKD:增加或减少剂量和/或根据需要给药频率(一般不超过每 2 周一次) CKD G5D:如果 Hb 升高,则增加剂量 30–50 mg/剂量 <4 周内 1.0 g/dl (<10 g/l)。将剂量减少 30–50 mg如果 4 周内 Hb 升高 >2 g/dl (>20 g/l),则为 g/剂量

CKD, 慢性肾脏病;CKD G5D、CKD G5 接受透析;ESA, 红细胞生成刺激剂;Hb, 血红蛋白。

<sup>a</sup>有关 ESA 给药和转换的其他细节,请参阅产品标签或透析设施协议。一般来说,儿童采用基于体重的剂量。

实践点 3.4.1.2:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,避免频繁调整 ESA 剂量,超过每 4 周一次。当开始治疗后 2-4 周内 Hb 增加  $>1.0$  g/dl ( $>10$  g/l) 时,是例外,此时剂量应减少 25%–50%。

实践点 3.4.1.3:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,以尽可能低的剂量施用 ESA,以达到并维持治疗目标。

### 3.4.2 ESA 给药路线

实践点 3.4.2.1:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD G5HD 成人和儿童,选择 ESA 给药途径(静脉注射与皮下)根据患者的偏好、当地实践和费用。

实践点 3.4.2.2:对于未接受透析的贫血和 CKD 成人和儿童、CKD G5PD 患者或接受 ESA 治疗的肾移植受者,通过皮下途径给予 ESA。

### 3.4.3 ESA 的给药和监测频率

实践点 3.4.3.1:对于 CKD G5D 或未接受透析的 CKD 患者,根据患者偏好和 ESA 给药类型,个体化 ESA 给药频率(表 7)。

实践要点 3.4.3.2:对于贫血和 CKD 患者,在开始 ESA 治疗或改变剂量后,每 2-4 周监测一次 Hb,并相应调整剂量,以避免该间隔期间 Hb 快速升高  $>1.0$  g/dl ( $>10$  g/l)。为了避免 Hb 快速下降,只要 Hb 不超过 11.5 g/dl (115 g/l),请考虑减少 ESA 剂量,而不是维持 ESA 治疗。

练习点 3.4.3.3:对于贫血和 CKD 患者以及 ESA 治疗维持阶段,至少每 3 个月监测一次 Hb。

实践点 3.4.3.4:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,因急性中风、血管通路血栓形成或血栓栓塞事件住院期间暂停 ESA 是合理的。根据患者特征、血红蛋白水平以及对 ESA 治疗风险和益处的偏好,个体化考虑重新开始 ESA。

实践点 3.4.3.5:对于患有 CKD、贫血、活动性癌症或有癌症病史的患者,根据患者的偏好和预期结果,使用关于继续或停止 ESA 治疗的共同决策,特别是当癌症治疗旨在治愈时,目标 Hb 最大限度地减少输血需求。

### 3.5 HIF-PHI 治疗的开始和维持

实践点 3.5.1:对于贫血和 CKD 患者,包括 ESA 反应低下的患者,请勿将 ESA 和 HIF-PHI 联合使用。

实践点 3.5.2:对于贫血和 CKD 患者,开始和维持 HIF-PHI 的 Hb 阈值尚不清楚,但使用与 ESA 治疗推荐或建议的相同 Hb 阈值是合理的(建议 3.2.1、3.2.2 和 3.3)。

练习点 3.5.3: 对于贫血和 CKD 患者, 按照推荐的起始剂量给药 HIF-PHI(表 8)。

表 8 |截至 2024 年 10 月批准上市的 HIF-PHI 概况

HIF-PHIa	治疗开始时的推荐剂量	每日最大剂量	剂量频率	药物代谢和转运
Daprodustat	未接受透析的 CKD:2-w4 mg(未接受 ESA), 4 毫克(从 ESA 改) CKD G5D: 日本, 4 mg;美国, 1-w4 mg(未使用 ES A), 4-12 mg(从 ESA 改用)	24毫克	每天	CYP2C8 <sup>265</sup>
德西杜塔	未接受透析的 CKD:100 mg(未接受 ESA)、100、125 或 150 mg(从 ESA 改用) CKD G5D:100 mg(未接受过 ESA)、100、125 或 150 mg (从 ESA 切换)	150毫克	3 times 每周	不是 CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 或 3A4 /5 的抑制剂 <sup>266</sup> 不是 CYP1A2 或 CYP3A4/5 的诱导剂 <sup>266</sup>
恩拉苏塔	未接受透析的 CKD 和 CKD G5PD:2 mg (未使用 ESA 并从 ESA 切换) CKD G5HD:4 mg(未接受 ESA 并改用 ESA)	8毫	每天	CYP2C8、CYP2C9 或 CYP3A4 <sup>267</sup>
莫利司他	未接受透析的 CKD:25 mg(未接受 ESA)、25-w5 0 mg(从 ESA 改用) CKD G5D:75 mg(未接受 ESA 并改用 ESA)	200毫克	每天	UGT1A1 或 UGT1A9 <sup>268</sup>
Roxadustat CKD	未接受透析和 CKD G5D(未接受过 ESA):欧盟, 体重 <100 kg 时 70 mg, 体重 100 kg 时 100 mg; 日本, 50 mg 未接受透析的 CKD(从 ESA 改为):欧盟, 70-200 mg;日本, 70-100 mg	3.0毫克/公斤体 重	3次 每周	CYP2C8、UGT1A9、BCRP、OATP1B1、OAT1 或 OAT3 <sup>238</sup> CYP2C8、BCRP、OATP1B1 或 OAT32 38, 269 的抑制剂
Vadadustat 300 mg(未接受 ESA 并从 ESA 改用)		600毫克	每天	UGT1A1、1A7、1A8、1A9、BCRP 和 OAT3 <sup>270</sup> CYP2C8(体外)、BCRP 或 OAT3 抑制剂以及 CY

P2B6 诱导剂(体外)<sup>270, 271</sup>

BCRP, 乳腺癌耐药蛋白(三磷酸腺苷-结合转运蛋白家族成员);CKD, 慢性肾脏病;CKD G5D、CKD G5 接受透析;CKD G5HD, 慢性肾脏病G5接受血液透析;CKD G5PD, 慢性肾脏病G5接受腹膜透析;细胞色素P450酶, 细胞色素P450;ESA, 红细胞生成刺激剂;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂;OAT, 有机离子转运蛋白;UGT, 尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶。

a在特定患者群体中使用的批准国家而异。

有关单个 HIF-PHI 与其他药物之间药物相互作用的更详细信息, 可以在监管机构发布的包装说明书和产品信息文件中找到。该表基于 2024 年初可用的信息;标签信息可能会随着时间的推移而变化。使用较低的起始剂量的任何 HIF-PHI 都是合理的。

实践点 3.5.4:对于贫血和 CKD 患者, 以所需的最低剂量施用 HIF-PHI, 以改善贫血引起的症状并避免红细胞输注(表 8)。

实践点 3.5.5:对于贫血和 CKD 患者, 请勿将 HIF-PHI 剂量增加到超过推荐的最大剂量。

### 3.6 HIF-PHI 监测

实践点 3.6.1:对于贫血和 CKD 患者, 在使用 HIF-PHI 时, 在开始或剂量调整后 2-4 周监测 Hb 水平, 随后在治疗期间每 4 周监测一次。

实践点 3.6.2:对于接受罗沙司他治疗的贫血和 CKD 患者, 建议在治疗的前 3 个月内以及随后根据临床指示定期监测甲状腺功能。

实践点 3.6.3 对于贫血和 CKD 患者, 如果未达到所需的红细胞生成反应, 则在 3-4 个月后停止 HIF-PHI。

实践点3.6.4:对于贫血和CKD患者, 对于发生心血管事件(例如中风或 心肌梗死)、血栓栓塞事件(例如深静脉血栓或肺栓塞)、血管通路血栓或新诊断癌症的患者, 暂停HIF-PHI治疗。在讨论治疗风险和益处后, 根据 Hb 水平以及患者特征和偏好, 根据个体考虑重新开始 HIF-PHI 或开始 ESA。

## 3.7 ESA 反应低下

实践点 3.7.1:对于患有贫血和 CKD G5D 或未接受透析且最初或随后出现 ESA 低反应性的 CKD 患者, 如果可能的话, 应确定并治疗 ESA 低反应性的根本原因。

实践点 3.7.2:对于患有 CKD、贫血和 ESA 反应低下的患者, 如果希望提高 Hb 以避免输血或改善贫血引起的症状, 可以在讨论潜在风险和益处后考虑 HIF-PHI 试验疗程(图 10)。

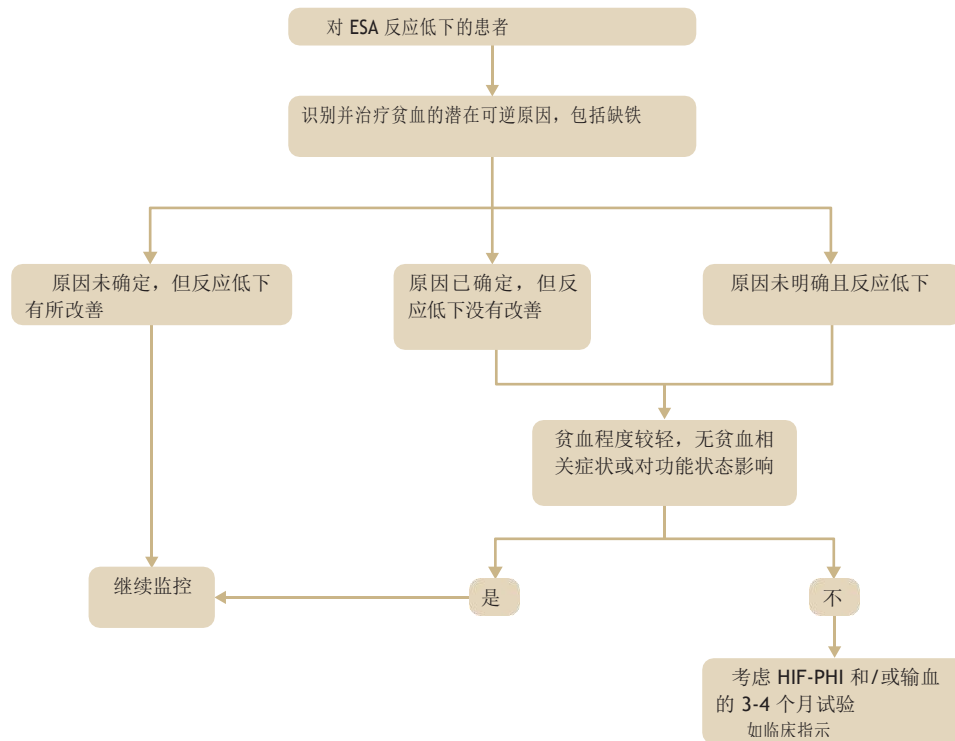


图 10 | 持续红细胞生成刺激剂 (ESA) 低反应性的治疗算法。有关低反应性的定义, 请参阅表 10。有关慢性肾病贫血的潜在可逆原因, 请参阅图 8。HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂。

实践点 3.7.3:对于贫血和 CKD 患者, 如果决定使用 HIF-PHI 治疗 ESA 低反应性, 则使用减轻贫血相关症状或降低需要红细胞输注风险的最低剂量。

实践点 3.7.4:对于患有 CKD、贫血和 ESA 低反应性的患者, 如果在开始 HIF-PHI 3-4 个月后仍未达到所需的红细胞生成反应, 则停止治疗。

实践点 3.7.5:对于未接受透析的贫血和 CKD 患者或患有活动性恶性肿瘤、近期心血管事件或近期血管血栓形成的 CKD G5D 患者, 请勿使用 HIF-PHI。

实践点 3.7.6:对于疑似 ESA 相关纯红细胞再生障碍的患者, 停止 ESA, 根据临床情况进行输血, 并在考虑风险和益处后考虑转诊至血液科医生, 使用免疫抑制药物, 并根据患者的偏好使用 HIF-PHI 进行后续贫血治疗。

## 第 4 章:红细胞输注治疗慢性肾病患者贫血

练习点 4.1: In患有贫血和慢性肾病的人将红细胞输注作为综合治疗策略的一部分, 在共同决策过程中仔细权衡风险和益处。

## 红细胞输注的潜在危害

练习点4.2: 对于有资格接受器官移植的贫血和 CKD 患者, 尽可能避免红细胞输注, 以尽量减少醛中毒的风险。

## 白细胞减少的红细胞输注对醛溶解的影响

[没有建议或实践要点]

## 醛溶解对移植时间和结果的影响

练习点 4.3: 对于患有 CKD 和慢性贫血的人, 请考虑红细胞输注的好处可能超过其危害

- ESA 或 HIF-PHI 治疗无效(例如, 患有血红蛋白病、骨髓失败或 ESA 或 HIF-PHI 耐药的患者)
- ESA 或 HIF-PHI 治疗可能有害(例如, 既往或当前患有恶性肿瘤或既往中风的患者)。

练习点 4.4: 对于患有贫血和 CKD 的患者, 输血的决定基于贫血引起的症状和体征, 而不是任意的 Hb 阈值。

练习点4.5: 对于患有 CKD 和急性贫血的人, 当益处大于风险时, 考虑输注红细胞, 包括

- 当需要快速纠正贫血以稳定患者病情时(例如急性出血或不稳定的冠状动脉疾病)
- 当需要快速术前 Hb 校正时。

练习点 4.6: 考虑在个人、组织和公共卫生政策层面实施减少 CKD 患者红细胞输注的策略(表 11)。

表 11 |减少 CKD 患者红细胞输注的策略

● 尽可能为住院患者选择侵入性较小的手术。
● 在医学上适当的情况下限制放血。
● 住院患者除非临床禁忌, 否则继续 ESA/HIF-PHI/铁治疗。
● 考虑使用 ESA/HIF-PHI/铁治疗的患者随时间变化的 Hb 趋势, 而不是绝对 Hb 值。
● 无症状慢性贫血患者避免输注红细胞。
● 根据临床情况个体化输血需求。
● 对于每个 CKD 患者, 红细胞输注的决定都基于该人是否是潜在的移植候选者。

CKD, 慢性肾脏病;ESA, 红细胞生成刺激剂;Hb, 血红蛋白;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂;红细胞, 红细胞。经 Brenner N、Kommalapati A、Ahsan M 等人许可改编。红细胞生成刺激剂时代美国慢性肾病的红细胞输注。J肾病。2022;33:267–275.<sup>313</sup>

# 第 1 章:慢性肾病患者贫血的诊断和评估

贫血是慢性肾病 (CKD) 患者的常见并发症, 并与不良临床结果相关。CKD 贫血的发生或进展可能预示着一个新的问题, 即导致失血或干扰红细胞 (RBC) 的产生。贫血应独立于 CKD 进行评估分期, 以确定除 CKD 本身之外导致贫血的任何其他潜在过程, 这在早期阶段(CKD G1-G2)并不常见。全面的原因列表和解决方法

诊断可以在标准医学教科书中找到。本指南特别关注 CKD 患者的贫血及其常见原因之一: 缺铁。

## 1.1 CKD 中的贫血

CKD 人群贫血的概述可以在图 1 中找到, 包括其定义、患病率、病理生理学以及与临床结果的关联。下面讨论每个主题。

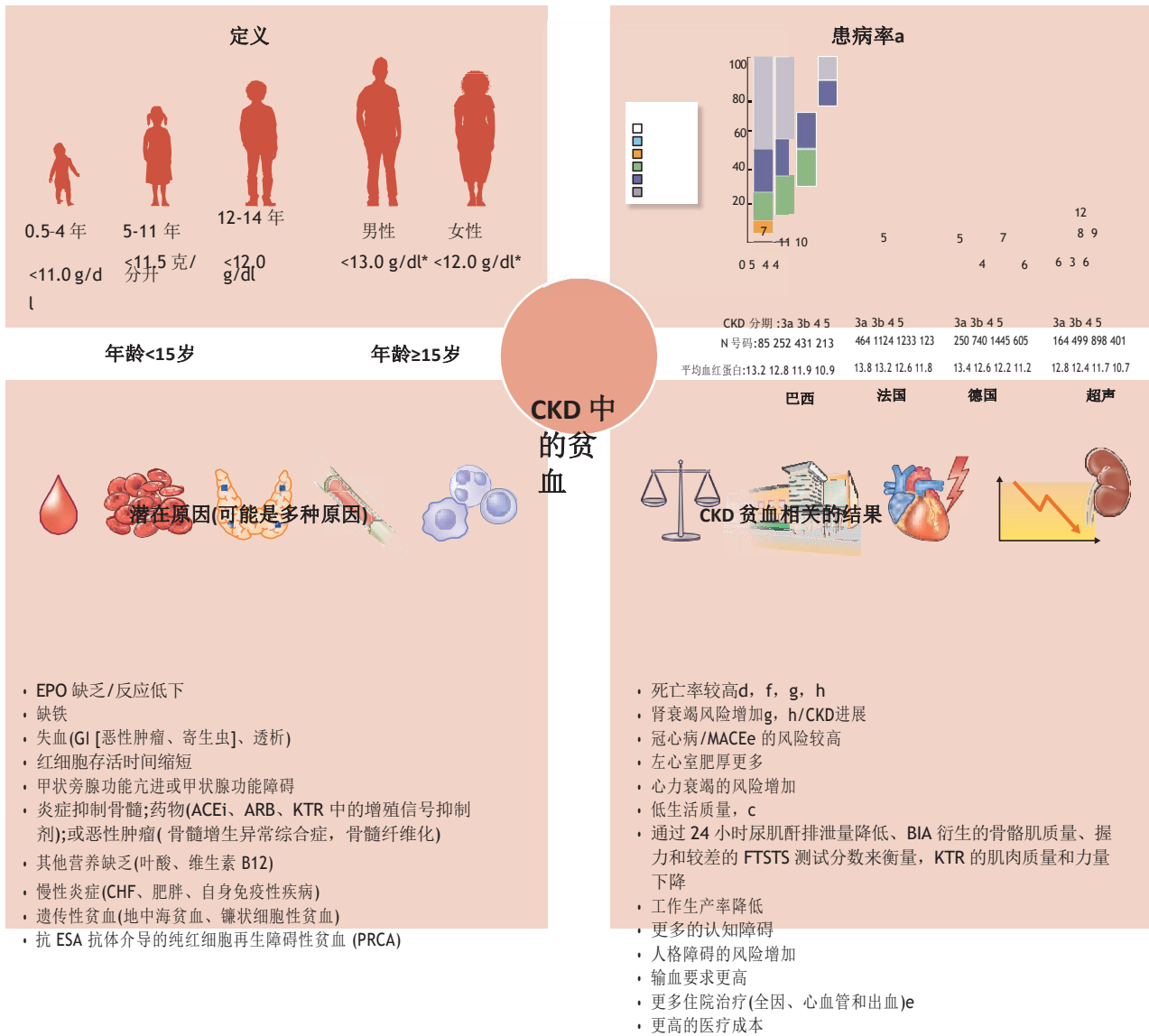


图 1 | 慢性肾脏病 (CKD) 贫血的概述及其定义, 患病率跨 CKD 阶段、潜在原因和相关结果。\*提供年龄和性别的特定截止值。ACEi, 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB, 血管紧张素 II 受体拮抗剂; BIA, 生物电阻抗分析; CHF, 充血性心力衰竭; EPO, 促红细胞生成素; ESA, 红细胞生成刺激剂; FTSTS, 五次坐立; GI, 胃肠道; Hb, 血红蛋白; KTR, 肾移植受者; MACE, 主要不良心血管事件; 骨髓增生异常综合征, 骨髓增生异常综合征; QoL, 生活质量; 红细胞, 红细胞。aWong 等人, 临床肾脏杂志。(2020); bMoreno 等人, 肾表盘移植。(1996); cvan Haalen 等人, BMC Nephrol。(2020); dAstor 等人, 《Am Heart J》(2006); eLamerato 等人, BMC Nephrol。(2022); fAl-Ahmad 等人, 《J Am Coll Cardiol》。(2001); gKovesdy 等人, 《肾脏国际》。(2006); hThorp 等人, 肾脏病学(卡尔顿)。(2009); iNissenson 等人, 《管理护理药理学杂志》; jLevin 等人, Am J Kidney Dis。(1999); kKurella Tamura 等人, BMC Nephrol。(2011); lKoyama 等人, Am J Kidney Dis。(2023); mHe 等人, J Am Heart Assoc。(2017); nVinke 等人, 《恶病质肌肉减少症杂志》。(2022)。<sup>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14</sup>

### CKD 贫血的定义

成人贫血通常根据世界卫生组织 (WHO) 的阈值定义: 女性血红蛋白 (Hb) <12 g/dl (<120 g/l), 女性血红蛋白 (Hb) <13 g/dl (<130 g/l) 用于男性(图 1)。其他阈值已经存在<sup>15</sup> 提出的(包括那些根据种族、年龄、和性别[生物属性]), 但世界卫生组织的阈值一直用于 CKD 患者贫血的研究。儿童贫血是使用特定年龄阈值定义的: 0.5–4 岁时, Hb <11 g/dl (<110 g/d); 5–11 岁, Hb <11.5 g/dl (<115 g/l); 并且在 12–14 年的时间里, Hb <12 g/dl (<120 g/l)。贫血的识别应促使评估潜在原因, 如下所述。<sup>15</sup>

### CKD 中贫血的患病率

CKD 中贫血的患病率在估计肾小球滤过率 (eGFR) 水平较低时会增加, 在 CKD G1–G2 中不常见, 在晚期 CKD (CKD G4–G5) 中达到患病率 >50%。患病率是<sup>4</sup> 女性的比例不成比例地高于男性。最近对美国的分析 (U.S.) 1999–2000 年至 2017–2018 年的国家健康和营养检查调查数据表明, 除其他因素外(年龄 75 岁、女性、CKD)<sup>16</sup>

§G3b 和并发糖尿病), 贫血在黑人人群中比其他种族更容易发生。在儿童中, CKD 贫血的范围从 CKD G2 的 18.5% 到 CKD G4 和 G5 的 93%。表 1 概述了不同国家 CKD 阶段贫血的患病率。<sup>17–18</sup>

多项研究表明, 21%–62% 未接受透析的 CKD 患者患有贫血, 定义为女性 Hb <12 g/dl (120 g/l) 和男性 <13 g/dl (130 g/l), 在更严重的 CKD 中患病率增加(图 1)。<sup>1, 23, 24</sup>

对于接受血液透析的 CKD G5 患者 (CKD G5HD), 美国肾脏数据系统 (USRDS) 数据显示, 64.5%、14.4% 和 6.6% 的 Hb 水平在 10 至 12 g/dl (100 至 120 g/l) 之间、在 9 至 10 之间 g/dl (在 90 至 100 g/l 之间) 或 <9 g/dl (<90 g/l)。对亚组研究的系统回顾<sup>25</sup>

撒哈拉以南非洲发现, 无论肾脏替代治疗 (KRT) 如何, CKD 患者中贫血的汇总患病率均为 50.2%, CKD G4–G5 贫血比 CKD G1–G3 高 5 倍。同样, 来自日本慢性肾脏病数据库的数据显示, 患有慢性肾脏病的人患有患病率贫血<sup>26</sup>

CKD G4 和 G5 分别为 40.1% 和 60.3%。在肾移植受者 (KTR) 中, 贫血的患病率范围在 20% 至 51% 之间, 并且随着移植后的时间而变化。<sup>27–28</sup>

### CKD 贫血的病理生理学

CKD 贫血通常是多因素造成的。常见原因包括相对促红细胞生成素 (EPO) 缺乏、红细胞存活时间缩短、铁和其他营养缺乏(叶酸和维生素 B12)、HD 期间失血、尿毒症毒素诱导的对 EPO 的骨髓反应抑制、与 CKD 的具体原因相关的全身炎症以及其他合并症(图 1)。在这些因素中, EPO 和铁在刺激骨髓红细胞产生方面发挥着关键作用(图 2)。铁调素是一种肝脏来源的 25 个氨基酸激素, 是铁稳态或人体如何调节铁水平和代谢的关键调节剂。它负责调节膳食铁的吸收和巨噬细胞回收铁以输送到红细胞前体。CKD 中铁调素水平升高会导致铁稳态失调或身体铁水平调节失衡。铁调素水平升高还会导致称为铁转运蛋白的细胞铁转运蛋白降解, 铁转运蛋白是唯一已知的铁输出蛋白, 它抑制巨噬细胞、肝细胞和十二指肠细胞将铁释放到血液中。调节 EPO 表达的一个关键因素是缺氧诱导因子系统, 其活性由组织氧水平驱动。这种缺氧介导的转录因子通路有助于细胞在低氧环境中存活和发挥功能, 除了刺激肾和肝 EPO 合成外, 还导致多种作用, 包括铁吸收和利用、骨髓干细胞的增殖和分化以及谱系分化。<sup>29–30</sup>

肾移植后, EPO 的重新产生促进红细胞生成, 从而导致铁利用增加, 从而导致铁缺乏, 这是移植后贫血的主要原因。移植后贫血的其他重要原因包括炎症和感染、免疫抑制药物(尤其是吗替麦考酚酯、霉酚酸和硫唑嘌呤)、影响肾素-血管紧张素系统的药物, 如血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂、抗菌药物, 如甲氧苄啶-磺胺甲恶唑, 以及抗病毒药物, 如更昔洛韦。<sup>31</sup>

表 1 | 不同国家 CKD 阶段贫血患病率

CKD 分期	患病率(%)				
	美国 <sup>1</sup>	意大利 <sup>19</sup>	日本 <sup>20</sup>	西班牙 <sup>21</sup>	南非 <sup>22</sup>
3a	49.0	28.2	3.8	35.3	21.9
3b	62.0	44.6	11.9	52.1	25.0
4	78.0	63.1	47.5	73.7	52.5
5	93.0	78.9	81.3	97.5	91.4

CKD, 慢性肾脏病。

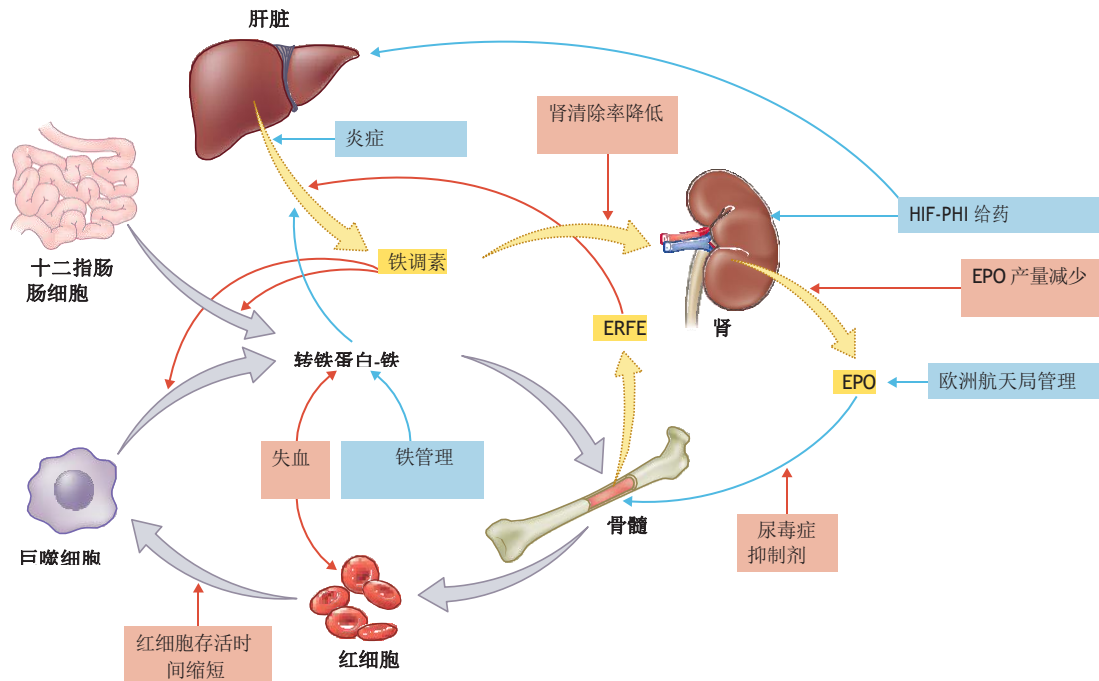


图 2 |慢性肾病贫血的机制。红色箭头表示抑制作用，蓝色箭头表示刺激作用。EPO，促红细胞生成素;ERFE，红铁酮;ESA，红细胞生成刺激剂;HIF-PHI，缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂;红细胞，红细胞。改编自 Babitt 和 Lin。<sup>29</sup>

与 CKD 贫血相关的结果 CKD 贫血与多种不良心血管、功能和肾脏结局相关。研究表明，贫血与冠状动脉疾病、心力衰竭、左心室肥厚、心血管住院和死亡率较高的风险相关。还报告了功能性结果，例如生活质量 (QoL) 较低、工作生产率较低、认知障碍更多以及痴呆风险增加。此外，疲劳、气短、睡眠不佳、头痛和精神敏锐度降低(“脑雾”)等贫血症状很常见，并可能导致肾病人群中常见的健康相关生活质量 (HRQoL) 降低。此外，CKD 贫血与红细胞输注需求增加有关。在儿童中，CKD 贫血也与此相关 受损 线性的 增长 和 神经认知障碍。贫血是否会加速 CKD 的进展尚不确定。一些研究表明，肾功能恶化的风险增加，包括血清肌酐 (SCr) 加倍、进展为肾衰竭或进展为 K RT。例如，对RENAAL(使用血管紧张素II拮抗剂氯沙坦减少NIDDM终点)研究中1513名参与者的子集进行的事后分析发现，血液透析开始时的基线血红蛋白显著预测HD开始的时间和SCr水平的加倍。<sup>4-8, 10, 13 2, 3, 11, 12 3 2 5 3 3, 34 3 5 - 3 8 5, 7, 8 3 8</sup>

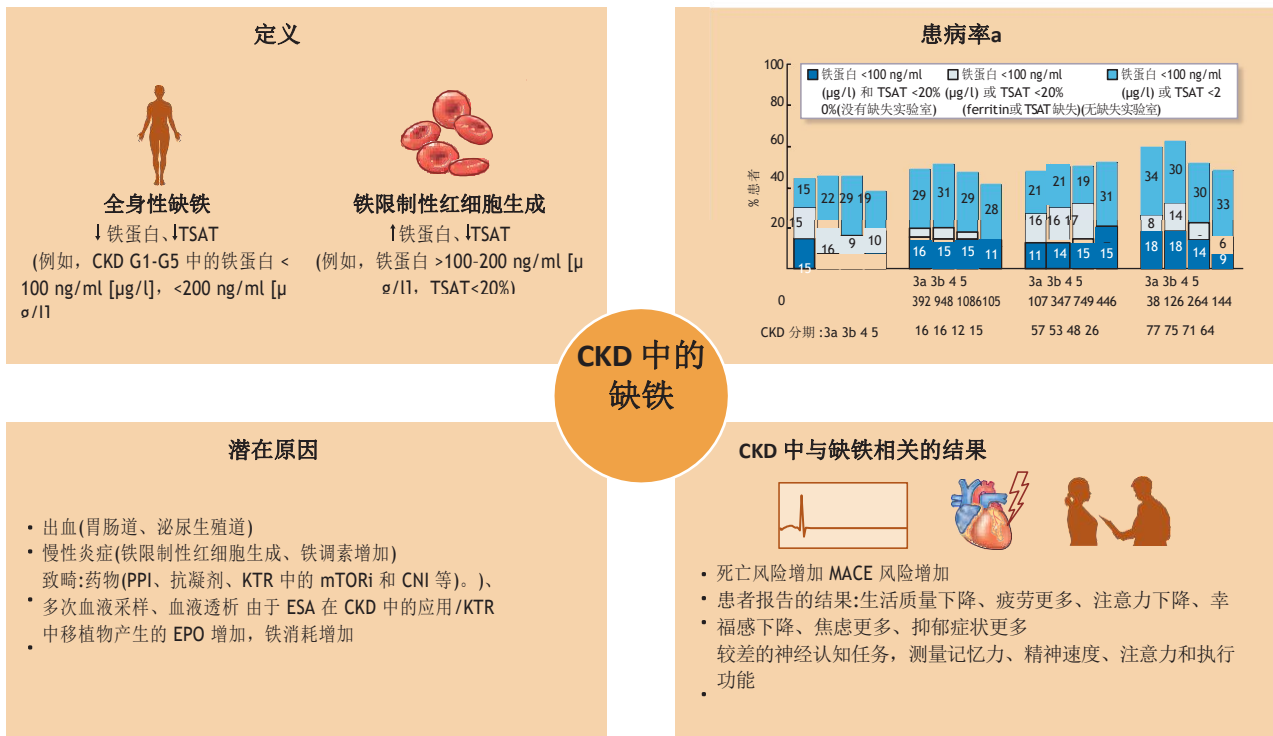
肾移植后，移植后贫血(PTA)与死亡率增加、移植物存活率降低和肾小球滤过率下降有关。的

与死亡率的关联与贫血的严重程度和贫血的具体原因有关。此外，PTA 还与运动能力下降、认知功能下降和 H RQoL 降低有关。研究发现，KTR 中的低 Hb 水平与较低的肌肉质量和力量相关，通过 24 小时尿肌酐排泄率、生物电阻抗分析得出的骨骼肌质量、握力和五次坐立测试评分来测量。<sup>31 3 9, 4 0 1 4</sup>

尽管贫血与 CKD 患者的多种不良后果相关(图 1)，但通过红细胞生成刺激剂 (ESA) 治疗来提高 Hb 水平并不能改善与贫血相关的大多数不良后果。好处包括 HRQoL 略有改善和输血次数减少，尽管也注意到了临床相关的危害，特别是在目标正常 Hb 范围内时。因此，目前还不确定贫血是否在与 HRQoL 或输血要求之外的贫血相关的不良后果中发挥因果作用，或者 ESA 治疗的危害是否超过了贫血纠正的其他潜在益处。第二章和第三章对贫血治疗的后果进行了深入讨论。<sup>41</sup>

## 1.2 CKD 中的缺铁

CKD 人群缺铁的概述可以在图 3 中找到，包括其定义、患病率、病理生理学以及与临床结果的关联。下面讨论每个主题。



CKD 中的缺铁

图 3 | 慢性肾病 (CKD) 缺铁的概念及其定义、患病率 CKD 分期、潜在原因和相关结果。CKD G5HD, 慢性肾脏病G5接受血液透析;CNI, 钙调神经磷酸酶抑制剂;EPO, 促红细胞生成素;ESA, 红细胞生成刺激剂;GI, 胃肠道;KTR, 肾移植受者;MACE, 主要不良心血管事件;mTORi, 雷帕霉素抑制剂的哺乳动物靶标;PPI, 质子泵抑制剂;QoL, 生活质量;TSAT, 转铁蛋白饱和度。aWong 等人, 临床肾脏杂志。(2020);bguedes 等人, 《J Am Soc Nephrol》。(2021);Eisenga 等人, Transpl Int.(2016).<sup>1,43,42</sup>

CKD 缺铁的定义

缺铁通常根据 2 个常规指标来定义, 即转铁蛋白饱和度 (TSAT), 反映循环中的铁利用率;和铁蛋白, 反映铁储存。CKD 患者可能存在两种缺铁状态(图 3)。一种形式的特点是 TSAT 低且铁蛋白水平低 (例如, 未接受透析的 CKD 中 TSAT <20% 和铁蛋白 <100 ng/ml [ $<100 \text{ mg/l}$ ], 或 CKD G5HD 中铁蛋白 <200 ng/ml [ $<200 \text{ mg/l}$ ]), 反映了两者铁水平的降低循环和组织储存。尽管这在历史上被贴上了“绝对缺铁”的标签, 但我们建议将命名法更改为“全身缺铁”, 以更准确地反映这种状态。第二种形式的缺铁的特点是 TSA T 低和铁蛋白水平高(一般铁蛋白 >100–200 ng/ml [ $>100\text{--}200 \text{ mg/l}$ ], TSAT <20%), 反映出红细胞生成的可用铁有限, 尽管充足的铁储备。尽管这在历史上被称为“功能性铁缺乏”, 但我们建议将命名法更改为“铁限制性红细胞生成”, 以提供更生理的解释, 解释为什么给铁剂治疗的人可能会导致红细胞生成和血红蛋白浓度增加。具体来说, TSAT 的减少会导致每个细胞产生的 Hb 减少, 循环中的红细胞减少。这是由于成红细胞增殖和分化受到抑制以及 EPO 反应性降低而发生的, 统称为“铁限制性红细胞生成”

反应。”将此应用于 CKD, 其中 EPO 的产生相对有限, 术语“铁限制性红细胞生成”部分是为了解释为什么铁剂给药可能会减少所需的 ESA 剂量。请参阅图 4 了解全身性缺铁和铁限制性红细胞生成之间的视觉区别。<sup>44–48</sup>

这些参数的常用诊断阈值, 例如铁蛋白 <100–200 ng/ml ( $<100\text{--}200 \text{ mg/l}$ ) 或 TSAT <20% 与骨髓铁或血红蛋白相关性不佳 CKD 患者对铁的反应。近年来, 更是如此<sup>49</sup>重点是 TSAT 而不是铁蛋白水平, 因为当铁蛋白水平极低时, 后者仅表明全身缺铁。例如, 在普通人群中, 铁蛋白 <30 ng/ml ( $<30 \text{ mg/l}$ ) 对于定义铁缺乏症具有高灵敏度和特异性。然而, 在环境中<sup>50</sup>当炎症很常见时(如 CKD 患者), 会选择更高的截止值, 因为铁蛋白是一种急性期反应物, 由于细胞损伤和炎症而增加。在几项观察性分析中, 无论血清铁蛋白水平如何, 低 TSAT 均与 CKD 患者不良后果风险增加相关。此外, 在<sup>51,43,52,53</sup>慢性心力衰竭患者(其中许多患有CKD)根据骨髓铁染色的金标准, TSAT#19.8%或血清铁#13 mmol/l在识别缺铁方面表现出最佳表现。此外, 这些门槛确定了死亡风险最高的人,

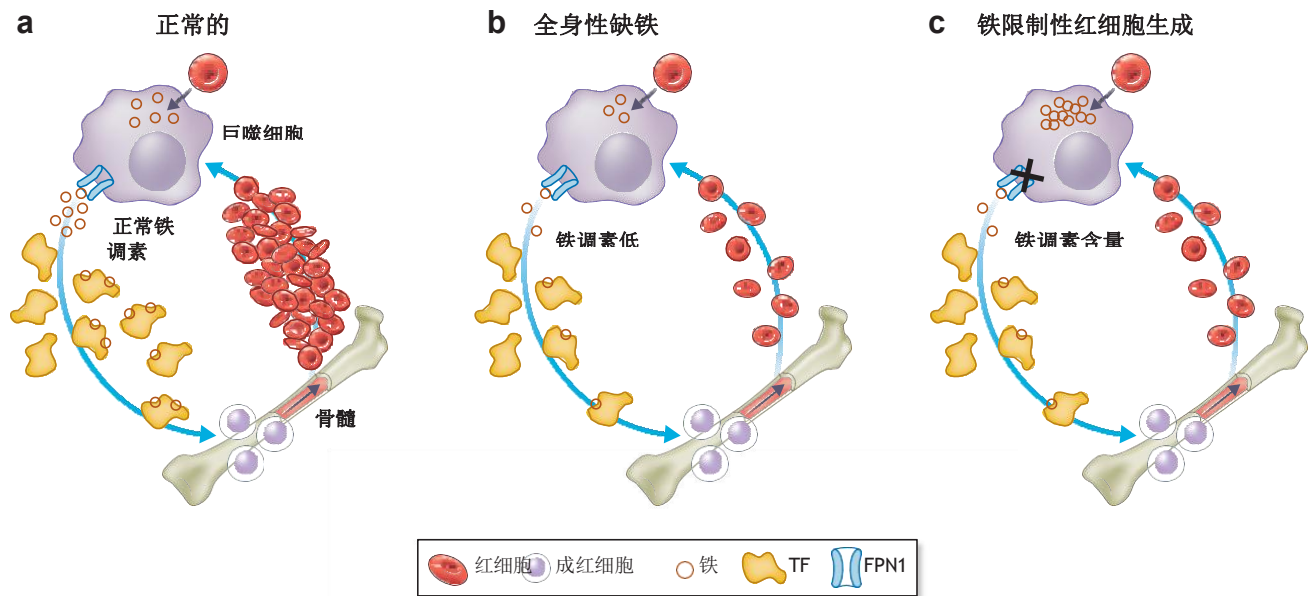


图4 | 铁在不同铁相关状态下的系统运动。(a) 在正常情况下,脾巨噬细胞通过红细胞吞噬作用从衰老的红细胞(RBC)回收铁(Fe),并通过铁转运蛋白(FPN1)输出通道释放铁。这使得回收的铁能够被循环中的转铁蛋白(TF)加载,并输送到骨髓进行红细胞生成,取代衰老的红细胞。(b) 全身性缺铁时,维持红细胞生成的铁量不足,导致贫血且细胞血红蛋白低;全身铁减少还会导致铁调素抑制,从而使所有巨噬细胞铁的释放。(c) 在铁限制性红细胞生成的情况下,虽然红细胞吞噬作用会产生充足的回收铁,但炎症引起的铁调素水平升高会导致铁在巨噬细胞中隔离,从而阻止其释放到循环中;这会导致TF饱和度低和细胞血红蛋白正常的贫血。

表明 TSAT 或血清铁对于在这种情况下定义缺铁可能具有最强的诊断价值。然而,使用 TSAT 作为铁状态的孤立标志物有其缺点,因为对 TSAT 低且铁蛋白水平升高的人群使用铁疗法的有效性和安全性尚不确定。工作组没有明确将血清铁(TSAT 的一个组成部分)视为铁状态的独立标志物,因为它没有用于临床结果试验。显然,需要对这些和其他诊断标志物进行更多研究,以更好地识别缺铁的人和那些将从治疗中受益最多的人(参见研究建议)。尽管如此,由于TSAT和铁蛋白水平是全世界最常用的参数,而且易于获取,并且是迄今为止临床结果试验中使用的主要参数,因此仍然建议使用它们来指导CKD患者缺铁和贫血的诊断和治疗。第2章给出了铁治疗的建议和适应症。<sup>54-55</sup>

#### CKD 中缺铁的患病率

CKD 患者缺铁现象非常普遍。高患病率存在于未接受透析的CKD患者、CKD G5HD患者、接受腹膜透析(CKD G5PD)的CKD G5患者和KTR中。在未接受透析的CKD G3-G5患者中,15%–78%同时接受透析铁蛋白<100 ng/ml (<100 mg/l)或TSAT <20%,以及8%–20%

两个参数均低于这些阈值。对于CKD G5HD患者,USRDS数据显示16%的TSAT <20%,5%的铁蛋白<200 ng/ml<sup>1, 24, 56, 57</sup> (<200 mg/l),日本登记数据显示,36%,<sup>58</sup> 60%和28%的TSAT <20%、铁蛋白<100 ng/ml (<100 mg/l)或两者兼而有之。在稳定的KTR中,缺铁患病率(定义为TSAT <20%且铁蛋白<300 ng/ml (<300 mg/l))估计约为30%,范围在6%至47%之间。铁含量很高患病率<sup>59-28, 42-18-20</sup>

缺乏可能是由于CKD人群缺铁的原因众多,以及处方者对口服铁剂的依从性差和治疗惰性。除了未能及时开始或改变铁剂治疗外,口服铁剂依从性差可能是由于多种因素造成的,包括缺乏对剂量一致性重要性的了解、负担能力问题或服用药物后遗忘。<sup>60-62, 1</sup>

#### CKD 缺铁的病理生理学

全身性缺铁意味着缺乏足够的铁储存,这主要是由于失血所致,尤其是在HD环境中。频繁的静脉切开术、人工肾和透析管中残留的血液以及意外失血都会造成这种情况。铁流失率高也是由于胃炎和血小板功能障碍共同导致的胃肠道出血。此外,还有<sup>29-63, 64-31</sup>

CKD 患有血管发育不良、经常使用抗凝剂或抗血小板治疗以及使用阻碍铁吸收的质子泵抑制剂。最后，一般人群失血的所有典型原因(例如月经失血量大、结肠息肉和痔疮)仍然发生在 CKD 患者中。<sup>65,66</sup>

CKD 中也可能发生铁限制性红细胞生成, 导致贫血。当全身铁储存正常或增加(包括骨髓中铁染色的证据)时, 就会出现铁限制性红细胞生成, 而铁储存无法掺入红细胞前体。铁限制性红细胞生成主要由于铁调素水平升高而发生。CKD 患者的铁调素水平升高, 原因是炎症状态较高(主要通过白细胞介素 6 [白细胞介素 - 6])、肾脏清除率降低以及 EPO 和红铁酮 (ERFE) 水平降低。ERFE 由成红细胞响应 EPO 产生, 并降低铁调素的肝脏表达。<sup>67,68,69</sup>

对于 KTR, 缺铁的原因有很多。最重要的原因是由于炎症状态和哺乳动物雷帕霉素抑制剂靶点的可能使用而导致铁调素水平上调。此外, 由于移植后胃肠道和泌尿系统恶性肿瘤的发病率较高以及育龄女性(肾衰竭期间通常闭经), 出血也很常见。最后, 肾移植后, 更新的 EPO 产生会增加铁的利用以促进红细胞生成。<sup>70,62</sup>

#### CKD 中与缺铁相关的结果

许多观察性研究表明, 缺铁与 CKD 患者死亡和心血管住院风险增加有关。特别是, 低 TSAT 表明的铁缺乏与不接受透析的 CKD 患者全因死亡率和主要不良心血管事件 (MACE) 的较高风险相关, 无论铁蛋白水平或是否存在贫血。此外, 与未接受 TSAT 治疗的 CKD 患者相比, 低 TSAT 水平 (#15%), 无论铁蛋白水平如何, 都与较差的 HRQoL 身体成分评分相关<sup>28-30,43,52,53</sup>。透析, 即使在考虑了 Hb 水平之后。CKD G5HD 患者的铁状态正常(即 TSAT >20% 和<sup>71</sup>

与缺铁(系统性缺铁定义为 TSAT #20% 和血清铁蛋白 #200 ng/ml #200 mg/l) 或铁限制性红细胞生成定义为 TSAT #20% 和血清铁蛋白 200-800 ng/ml [200-800 mg/l] 或高铁状态(即铁蛋白 >800 ng/ml [ >800 mg/l])。在日本 HD 患者中, TSAT #20%<sup>72</sup> 是全因的显著独立危险因素

死亡率。同样, 在韩国发生贫血透析患者中, TSAT #20% 与死亡风险增加和心血管复合终点相关, 包括因心肌梗死/缺血、充血性心力衰竭/肺水肿或脑血管疾病而死亡或住院。在 KTR 中, 铁缺乏与贫血无关, 已被发现与死亡风险增加相关。同样, 低色素红细胞的百分比也有独立关联<sup>73,74,42</sup>

>10%(铁限制性红细胞生成的指标)与这种情况下死亡风险增加相关。<sup>75</sup>

缺铁的 KTR 在测量记忆力、精神速度和注意力以及执行功能的神经认知任务方面的表现也较差。最后, 在 KTRs 中, 铁缺乏与贫血无关, 与更多的疲劳、更差的注意力、更多的焦虑、更大的抑郁症状和病假风险以及较低的 HRQoL 身体和精神成分评分相关, 这是患者报告的结果。<sup>76,77</sup>

然而, 缺铁对预后因果关系的有力证据来自血液透析患者主动静脉注射治疗 (PIVOTAL) 研究, 该研究涉及治疗策略, 而不是定义缺铁并评估与预后的关系。本研究在第 2 章中进行了深入讨论。

#### 如何诊断和评估 CKD 贫血和缺铁

实践点 1.2.1: 对于慢性肾病 (CKD) 患者, 在转诊时、随访期间以及根据症状怀疑贫血时定期检测贫血(图 5)。使用以下一套检查是否贫血: 全血细胞计数、网织红细胞(网织红细胞生成指数)、铁蛋白和转铁蛋白饱和度 (TSAT) (图 6)。

人口	频率(至少)
CKD G3	每年
CKD G4	每年两次
CKD G5 或 G5D	每 3 个月一次

图 5 | 慢性肾病 (CKD) 人群贫血的建议检测频率。建议的间隔是测量血红蛋白水平的最低频率。对于使用红细胞生成刺激剂或缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的患者、血红蛋白水平低于目标范围的患者或 CKD 快速进展的患者, 建议提高检测频率。CKD G5D, CKD G5 接受透析。

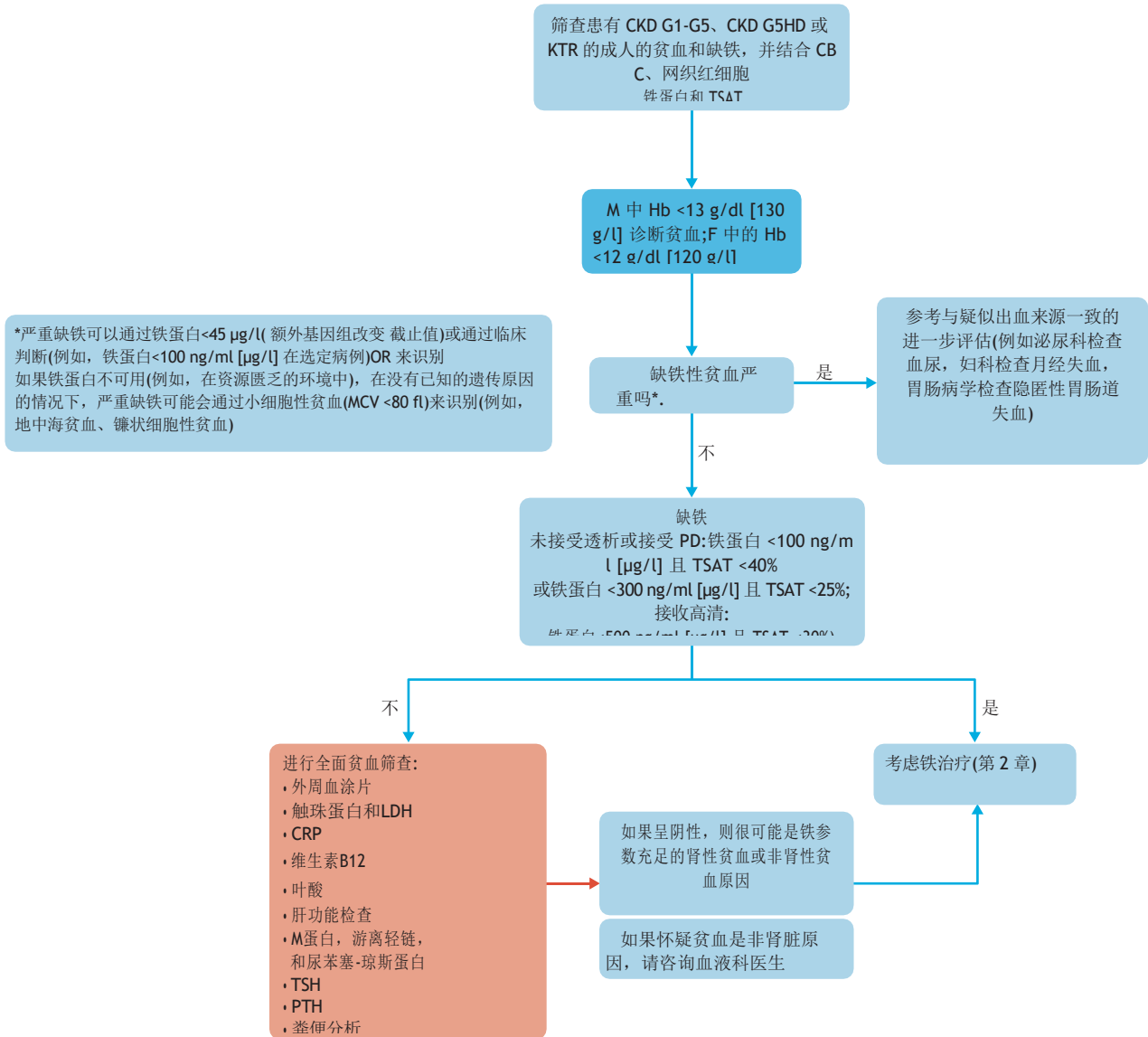


图 6 | 慢性肾病 (CKD) 患者贫血时遵循的不同步骤流程图。额外基因组改变，美国胃肠病学协会;CBC, 全血细胞计数;CKD G1-G5, 不接受透析的慢性肾脏病;CKD G5HD, 慢性肾脏病G5接受血液透析;CRP, C反应蛋白;F, 女性;GI, 胃肠道;Hb, 血红蛋白;HD, 血液透析;KTR, 肾移植受者;LDH, 乳酸脱氢酶;M, 男;MCV, 平均红细胞体积;PD, 腹膜透析;PTH, 甲状旁腺激素;TSAT, 转铁蛋白饱和度;TSH, 促甲状腺激素。

患者的年龄、贫血程度(即血红蛋白浓度)、红细胞体积(即平均红细胞体积[MCV])、可归因症状、CKD 严重程度、透析使用、合并症和红细胞输注风险都可能影响贫血及其根本原因检测的需要和频率。必须通过尽量减少不必要的抽血来平衡这种筛查的动力。

实践点 1.2.2:对于初始检查未能揭示病因的贫血和 CKD 患者，考虑扩大小组，根据临床情况确定潜在的根本原因:

- 血涂片审查
- 触珠蛋白
- 乳酸脱氢酶
- C反应蛋白
- 维生素B12
- 叶酸盐
- 肝功能检查
- 血清蛋白质电泳，免疫固定、血清游离轻链和尿 Bence-Jones 蛋白
- 促甲状腺激素
- 甲状旁腺激素
- 粪便潜血检查。

除缺铁外，贫血还可能由炎症、溶血、肝功能不全、维生素B12或叶酸缺乏、内分泌紊乱(如甲状腺功能减退和甲状旁腺功能亢进)、恶性肿瘤(浆细胞疾病如多发性骨髓瘤)或其他无法进行诊断测试的原因(如药物)引起的。对于患有持续性或进行性贫血并伴有相关症状的患者，如果贫血的初步诊断和治疗不能缓解贫血，请考虑间歇性重复评估贫血的其他原因并转诊血液学。

实践点 1.2.3:对于铁蛋白<45 ng/ml (<45 mg/l)或小细胞性贫血(平均红细胞体积<80 fl)且未测量的贫血和 CKD 患者

铁蛋白或已知的遗传原因，以及铁的原因缺乏不确定，考虑临床评估失血情况。转诊至胃肠病学家/妇科医生/泌尿科医生可能适合确定病因。

当医疗保健提供者发现严重缺铁时，美国胃肠病学协会将其定义为铁蛋白<45 ng/ml (<45 mg/l)，或小细胞性贫血(MCV <80 fl)，在没有测量的铁蛋白或已知的铁蛋白的情况下

遗传原因，确定潜在的失血来源。由于未被识别的失血通常发生在胃肠道或泌尿生殖道，因此没有明显原因的缺铁(例如最近的手术、献血或累积的大量静脉血栓形成)可能需要转诊以确定失血的原因。<sup>78</sup>

#### 研究建议

- 调查在没有贫血的情况下缺铁的患病率 和健康结果。评估的重要结果包括死亡率和 MACE、患者报告的结果和运动能力等硬临床终点，以及心脏功能、骨骼肌功能、肠道微生物组和免疫系统。
- 研究使用其他铁状态参数(例如可溶性转铁蛋白受体水平、铁调素、网织红细胞 Hb 含量、低色素红细胞百分比或其他新参数)来诊断 CKD 患者缺铁的情况。同样重要的是这些措施的标准化。
- 对于患有贫血和 CKD 的孕妇，描述 eGFR 层中 Hb 和铁参数的变异性，调查 Hb 和铁参数的临界水平，并将它们与孕产妇和胎儿结局联系起来。

## 第二章:使用铁剂治疗慢性肾病患者的缺铁和贫血

**建议 2.1:**对于患有贫血且接受血液透析 (CKD G5H D) 的 CKD G5 患者, 如果铁蛋白为 500 ng/ml, 我们建议开始铁剂治疗 (≥500 ng/ml) 和 TSAT 35% (2D)。

该建议对铁对于改善预期寿命和症状、减少 ESA 所需剂量和减少红细胞输注需求的潜在益处给予很高的价值, 而对铁剂的潜在副作用给予相对较低的价值。该建议适用于成人和儿童, 无论是否接受 ESA、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 治疗, 或两者均未接受治疗。未接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗且没有贫血症状的人可能会选择较低的铁蛋白和 TSAT 起始阈值, 特别是如果他们担心铁剂的潜在副作用。该建议可能不适用于活动性感染者。

### 关键信息

**利弊平衡。**口服或静脉注射 (iv) 铁与无铁。19 项研究比较了口服铁剂 (8 项随机对照试验 [RCT]) 或静脉注射在接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗的 CKD G5HD 患者中, 铁 (14 项随机对照试验, 包括 2 项研究透析液铁的随机对照试验) 与安慰剂联合使用。总体而言, 在少数参与者相对较少的研究中评估了关键结果, 因此铁对关键结果的影响, 包括全因死亡、心血管事件、中风、心肌梗死、严重不良反应、严重胃肠道不良事件、严重超敏反应和感染, 是非常不确定的 (补充表 S4)。生活质量在一个小型随机对照试验中进行评估, 其中包括 32 名参与者。<sup>79-86 79, 80, 87-98 91, 92</sup>

与安慰剂相比, 铁补充剂似乎使 CKD G5HD 患者的 Hb 值平均增加 0.5 g/dl (0.5 g/l) (补充表 S5)。铁治疗可能会减少红细胞输注, 也可能降低 ESA 剂量; 其对 HIF-PHI 剂量的影响尚未得到评估。铁剂给药还会增加 TSAT 和铁蛋白水平。铁对癌症结果影响的证据非常不确定 (补充表 S5)。

**开始铁治疗和治疗目标的铁状态阈值。**七项随机对照试验 (11 份报告) 评估了铁蛋白和 TSAT 的临界值, 用于开始铁治疗或靶向治疗。然而, 关于使用不同铁蛋白和 TSAT 靶点的长期安全性、成本效益和风险效益的研究有限。医疗保健提供者选择足以维持 Hb 为 10-12 g/dl (100-120 g/l) 的 ESA 剂量, 并且研究主要旨在<sup>99-109</sup>

评估 ESA 要求。只有 3 项研究评估了被认为对决策至关重要的结果。

一项小型试验将 42 名患有 CKD G5HD 的参与者随机分配接受静脉注射右旋糖酐铁将 TSAT 维持在 30%-50% 或 20%-30%。24 周时, 低目标组 19 名参与者中有 2 人死亡, 而高目标组 23 名参与者中有 1 人死亡。没有证据表明 TSAT 目标会影响心血管事件、入院或其他不良事件的风险。<sup>99</sup>

PIVOTAL 试验将 2141 名 CKD G5HD 参与者随机分配接受高剂量蔗糖铁 (以主动方式静脉注射 (每月 400 毫克, 除非铁蛋白浓度 >700 ng/ml [>700 ng/l]) 或 TSAT <40%), 或低剂量蔗糖铁, 静脉注射反应方式 (每月 0-400 mg, 铁蛋白浓度 <200 ng/ml [<200 ng/l] 或 TSAT <20% 是铁剂给药的触发因素)。致命或非致命心肌梗死、致命或非致命性卒中或 a 后心力衰竭住院的复合结局的发生率<sup>105</sup>

接受主动治疗组的中位时间为 2.1 年, 而接受反应治疗组的中位时间为 2.1 年 (风险比 [风险比]: 0.80; 95% 置信区间 [CI]: 0.64-1.00)。同样, 接受主动铁剂治疗的人群中致命或非致命心肌梗死的个体组成部分和因心力衰竭住院的比率低于接受活性铁剂治疗的人群, 死亡风险也是如此。两个治疗组的中风、住院和感染发生率相似。研究人员发现 Euro-QoL-5D QoL 健康指数或肾脏疾病生活质量 (KDQOL) 评分没有明显差异。两组的不良事件类型和数量总体相似 (风险比: 1.01; 95% CI: 0.95-1.08)。接受主动治疗组与反应治疗组相比, 需要输血的人数较少 (3.5%), 并且 ESA 要求通常较低。

第三项研究将 200 名患有 CKD G5HD 的参与者随机分配接受静脉注射蔗糖铁以将铁蛋白浓度维持在 600-700 ng/ml (600-700 ng/l) 或 200-之间 400 ng/ml (200-400 ng/l), 持续 6 个月。<sup>109</sup> 两组之间的死亡率相似。没有其他关键结果的报告。

总体而言, 工作组认为现有数据支持更高而不是更低的铁状态目标, 以降低 ESA 要求并改善临床结果。

**证据的确定性。**CKD G5HD 患者铁治疗证据的总体确定性非常低 (补充表 S4 和 S5)。由于对偏倚风险的担忧以及对不精确性的非常严重或极其严重的担忧, 几个关键结果的证据确定性被评为非常低。

价值观和偏好。尽管尚未对患者对铁补充剂的价值观和偏好进行正式评估，但工作组认为，如果铁补充剂可以延长寿命、降低心血管事件的风险或改善生活质量，大多数 CKD G5 HD 患者都希望补充铁。<sup>110</sup>

**资源使用和成本。** 补充铁似乎可以减少 ESA 治疗的需求。鉴于 ESA 的成本很高，CKD 患者适当使用铁剂预计将降低总体成本。

**实施的考虑因素。** 很难精确预测铁对血红蛋白和铁状态的影响，需要重复测试来评估。鉴于在效果不足的情况下，结果将推动剂量调整和配方转换，这一点尤其重要。由于缺乏专门告知铁状态测试最佳频率的临床试验，并且与之前的指南一致，因此对于 CKD G5HD 患者，每 1-3 个月测试一次铁状态似乎是合理的。此外，治疗阈值和治疗目标可能因人而异(例如，在日本中，通常针对较低的铁蛋白水平)。一些透析单位已经开发和/或正在使用方案来指导基于重复测量的剂量和剂量调整。此类协议可以帮助实现上面。

#### 理由

最近的几项试验评估了各种治疗目标的益处和危害。迄今为止，其中最大的研究 PIVOTAL 发现，与低剂量静脉注射的反应策略相比，高剂量静脉注射的主动策略适度降低了死亡和重要心血管事件的风险，而不增加感染或严重不良事件的风险。此外，没有证据表明血管通路类型会改变效果。<sup>105</sup>

在解释 PIVOTAL 时会出现几个问题。首先，该试验有 2 组比较离散铁治疗方案。与反应性低剂量方案相比，主动高剂量方案取得了更好的结果。然而，这并不意味着主动高剂量方案是最佳策略。与反应性低剂量方案相比，它更好。尽管回顾性观察数据表明更强化的静脉注射可能在两种方案之间，或者更高，但最佳剂量可能在两种方案之间，或者更高铁剂治疗方案(高于 PIVOTAL)可能与死亡和感染风险增加有关。最佳剂量发现需要进行多臂试验，其中包括不同的铁蛋白和 TSAT 靶点，使用不同的 ESA 剂量，这在随机设计中可能不可行。<sup>105 111</sup>

**肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 2012 年指南**强调了试图指定治疗开始阈值的困难。PIVOTAL 可能表明，在接受 ESA 治疗的 CKD G5HD 患者中，较高的铁剂量可改善预后，但尚不完全清楚是什么驱动了这些结果。可能性包括维持 Hb 在范围内所需的较低 ESA 剂量

目标范围、铁缺乏的纠正本身、这些机制的组合或其他尚未未知的机制。对于任何个体来说，Hb、ESA 和铁剂量的最佳平衡仍不清楚，以最大限度地提高临床获益。所有这一切都因血清铁蛋白和 TSAT 估计体内铁储存或预测 Hb 对铁补充剂反应的诊断准确性相对较差而变得复杂。

工作组旨在提出治疗开始阈值，以平衡较高铁剂量带来的益处与最佳治疗目标的不确定性。没有研究使用真正随机设计来评估不同的起始阈值。铁蛋白和 TSAT 方面的纳入标准差异很大，阻碍了明确的起始阈值的识别。同样，目标研究也没有提供明确的启动阈值。2012 年的阈值仍然广泛，涵盖了各种研究中使用的大部分纳入阈值。这包括 PIVOTAL 研究，该研究包括患有铁蛋白的参与者

<400 ng/ml (<400 mg/l) 且 TSAT <30%。鉴于根据 PIVOTAL 数据确定实际目标仍然是

对于问题，工作组认为维持之前的启动门槛是合理的。然而，我们承认这些数字有些任意，未来的研究可能会得出修正的结论。例如，透析患者对铁蛋白升高静脉铁剂的反应 (DRIVE) I 和 II 试验研究了效果

铁蛋白范围为 500 至 1200 ng/ml (500 至 1200 mg/l) 且 TSAT #25% 的 CKD G5HD 患者的铁剂给药情况。在 6 周的随访期间，接受葡萄糖酸铁治疗的人的 Hb 浓度比未接受葡萄糖酸铁治疗的人高 0.5 g/dl (50 g/l)，严重不良反应没有明显差异。经过 6 周的额外观察期后，患有<sup>89</sup>接受葡萄糖酸铁治疗的患者所需的 ESA 剂量明显低于对照组，且严重不良事件较少。这些数据支持使用铁补充剂作为 ESA 节省策略，即使对于血清铁蛋白水平升高的人群也是如此，但需要长期确认。

目前还没有关于尚未接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗的 CKD G5HD 患者的起始阈值的研究。对于这些人来说，利弊的平衡可能与接受 ESA 治疗的人不同，特别是如果较高铁剂量策略所观察到的改善结果主要源于 ESA 剂量的减少。同时，开始治疗的阈值可能较低。也没有针对接受 HIF-PHI 治疗的 CKD G5HD 患者进行的研究，其中最佳铁剂量策略尚不清楚。据推测，与 ESA 相比，HIF-PHI 可能会提高铁的可用性并减少铁治疗需求，但这尚未在随机对照试验中得到证实。此外，正如 ESA 所示，较高的铁策略可能会降低 HIF-PHI 剂量。由于 HIF-PHI 在随机对照试验中并未显示出比 ESA 更好的安全性(参见第 3 章)，因此较低 HIF-PHI 剂量也可能是有益的。目前，我们

没有找到令人信服的证据或理由来为尚未接受 ESA 治疗的患者或接受 HIF-PHI 治疗的患者提出替代阈值。我们还认识到为了简单起见而保持统一的优势。

对 CKD G5HD 儿童的观察性研究表明，铁会降低维持目标 Hb 浓度所需的 ESA 剂量。CKD G5HD 儿童铁剂治疗的起始目标尚不清楚；然而，1 随机对照试验显示，铁剂治疗可改善铁缺乏的 CKD G5HD 儿童的 Hb 水平，<sup>112, 113</sup>

定义为 TSAT <20% 和/或血清铁蛋白 <100 ng/ml (<100 mg/l)。另一项针对铁蛋白 #800 ng/ml (#800 mg/l) 和 TSAT 20%–50% 的 CKD G5HD 儿童进行的最佳铁剂量试验表明，该阈值与成人使用的阈值相似<sup>114</sup> 开始铁剂治疗是合适的。<sup>115</sup>

**建议 2.2:**对于正在开始铁剂治疗的贫血和 CKD G5HD 患者，我们建议使用静脉注射 (iv) 铁而不是口服铁 (2D)。

*该建议高度重视与更密集地服用补充铁剂以及减少与静脉注射相关的药丸负担相关的益处。大多数接受 HD 的人可能更喜欢静脉注射铁，但那些有过敏反应风险的人可能更喜欢口服治疗。该建议也适用于儿童。*

#### 关键信息

**利弊平衡。**十一项研究比较了静脉注射共有 844 名 CKD G5HD 患者接受 ESA 治疗，服用口服铁剂(补充表 S6 和 S7)。大多数研究旨在检查 Hb 浓度的增加。研究评估了不同的口服和静脉注射铁制剂、铁蛋白浓度和 TSAT 的纳入标准差异很大。我们没有发现任何比较不同静脉注射效果的头对头随机对照试验铁化合物对 CKD G5HD 患者重要健康结果的影响。<sup>79, 80, 114, 116–124</sup>

与口服铁剂、静脉注射相比铁可能降低了死亡风险，但数量很少且事件发生率较低(补充表 S6)。心血管事件、中风、心肌梗死、全因入院、感染、严重不良事件、严重胃肠道的证据

不良事件、输血和癌症大多仅限于单一和小型试验。心力衰竭、生活质量和功能状态未报告。

静脉铁剂对 ESA 剂量有不同的影响，六分之四的研究表明与口服铁剂相比平均减少；对 Hb 值的平均影响是可变的。无论给予铁剂的总剂量如何，静脉铁剂似乎比口服铁剂更能增加铁蛋白浓度和 TSAT。

柠檬酸焦磷酸铁是一种水溶性铁盐，可通过静脉注射或透析液给药。与其他静脉注射相比铁制剂被网状内皮巨噬细胞吸收以释放铁，柠檬酸焦磷酸铁将铁直接输送到循环转铁蛋白。2 期和 3 期随机对照试验表明，透析液柠檬酸焦磷酸铁可维持 Hb 水平，而不会导致铁储存过度增加，并降低 ESA 和静脉注射铁的需求。然而，尚无研究直接比较透析液铁与静脉注射的疗效或安全性或口服铁剂。大多数国家无法获得柠檬酸焦磷酸铁。<sup>91, 92</sup>

两项针对儿童进行的研究比较了静脉注射与口服铁剂相比(补充表 S7)。第一项研究比较了静脉注射蔗糖铁与口服葡萄糖酸铁，发现静脉注射铁导致 Hb 反应更大、铁蛋白和 TSAT 更高。第二项研究发现，静脉注射儿童的铁蛋白浓度较高右旋糖酐铁高于那些接受口服富马酸亚铁治疗的患者。口服和口服的严重不良事件、严重胃肠道不良事件、严重超敏反应以及红细胞输注风险没有差异<sup>125</sup>

静脉注射手臂。其他比较静脉注射剂量的试验 CKD G5HD 儿童的铁剂与口服铁剂的不良事件发生率也较低，这进一步支持了静脉注射的建议 CKD G5HD 儿童的铁剂优于口服铁剂。<sup>114 115, 126</sup>

#### 证据的确定性。证据的总体确定性

静脉注射与口服铁剂治疗相比，CKD G5HD 患者的铁剂治疗对于所有关键结果均非常低(补充表 S6 和 S7)。由于对偏倚风险的担忧和对不精确的极其严重的担忧，这些结果的证据的确定性常常被降低。

**价值观和偏好。**工作组认为大多数 CKD G5HD 患者更喜欢静脉注射与口服铁相比，铁剂可用于透析期间。那些有过敏反应风险或特别担心的人可能会

表 2 | 选择口服和静脉注射时应考虑的因素铁

口服铁剂	静脉铁剂
Hb、铁蛋白或 TSAT 增加较慢	Hb、铁蛋白或 TSAT 增加更快 延迟和减少 ESA 使用可能会更快地提高生活质量
副作用 ● 更频繁 ● 不太严重 便秘和其他胃肠道症状很常见。如果患者在基线时患有这些症状， 然后静脉注射铁可能是首选	副作用 ● 不太频繁 ● 更严重 低血压和立即超敏反应并不常见，但任何静脉注射都可能发生铁剂，尤其是有药物过敏史的人
更便宜 更方便 可及性 ● 吸引那些想要限制住院次数的人 ● 解决 CKD 患者的流动性不平等问题	更贵 需要经过培训的医疗保健提供者
保留静脉以供血液透析血管通路 依从性不一致 避免肠道吸收受损	考虑可能对保留静脉以实现血液透析血管通路的影响 保证行政

CKD, 慢性肾脏病;ESA, 红细胞生成刺激剂;Hb, 血红蛋白;静脉注射, 静脉注射;QoL, 生活质量;TSAT, 转铁蛋白饱和度。

首选口服治疗(表 2)。鉴于其可用性有限, 表中未提供透析液铁。

资源使用和成本。补充铁似乎可以减少 ESA 治疗的需求。鉴于 ESA 的成本很高, CKD 患者适当使用铁剂预计将降低总体成本。

实施的考虑因素。口服铁剂在世界大部分地区价格便宜且易于获得, 但静脉注射的情况不一定如此。表 3 和表 4 概述了可用的口服和静脉注射铁剂、推荐剂量以及使用注意事项。

表 3 | 口服铁剂、治疗方案以及影响不同剂型之间选择的因素

铁制剂	每片剂量	元素铁 每片开始	剂量	考虑因素
柠檬酸铁	1克	210毫克	未接受透析的 CKD:1片, 每日3次 CKD G5D:2片, 每日3次	对于未接受透析的 CKD 患者, 它将有助于磷酸盐结合作为次要影响 在 CKD G5D 患者中, 它被指定为磷酸盐结合剂, 补充铁剂是另一个作用
马尔托铁	30毫克	30毫克	1片, 每日2次	在两餐之间服用
硫酸亚铁	325毫克	65毫克	1片, 每日3次	在两餐之间服用
富马酸亚铁	325毫克	106毫克	1片, 每日2次	胃肠道副作用, 大便呈深绿色
葡萄糖酸亚铁	300毫克	35毫克	每天 4-6 片	胃肠道副作用较少, 生物利用度更好
脂质体铁	30毫克	30毫克	每天 1 片	胃肠道副作用较少, 生物利用度更好
血红素铁多肽	12毫克	12毫克	1 片, 每日 3-4 次	胃肠道副作用较少, 生物利用度更好

CKD G5D, CKD G5 接受透析。

表 4 | 静脉铁剂配方和治疗方案

铁制剂	元素铁浓度	最大单剂量	最大剂量的最小输注时间	最小注射时间	考虑因素
低分子量右旋糖酐铁	50毫克/毫升	20毫克/公斤	50 mg 15 分钟, 100 毫克/分钟 4-6 小时	>60分钟	超敏反应低于高分子量右旋糖酐
蔗糖铁	20毫克/毫升	CKD:200 mg PD:400毫克	15分钟 2.5小时	5分钟	对于未接受 CKD G1-G5 治疗的患者 HD, 需要多次就诊 因为 1000 mg 不能在 a 中给予单坐: CKD:5 周内服用 5 剂 200 mg PD:间隔 1.5 小时 14 天内输注 2 次 300 mg, 随后间隔 2.5 小时 14 天内输注 1 次 400 mg
葡萄糖酸铁	12.5毫克/毫	125毫	60分	10分	蔗糖复合物中的葡萄糖酸铁 (250 毫克 每周 4 剂)
铁 羧基麦芽糖	50毫克/毫升750	mg(FDA) 1000 毫克(EMA) A)	15分钟7.5	分钟(FDA) 15 分钟(EMA)	足剂量可在 1 或 2 次坐位中给予 (750 mg, 分 2 剂, 间隔 1 周) 可能导致低磷血症, 尤其是早期 CKD 患者和肾移植受者
铁脱氨基羟马糖/ 异戊二烯铁	100毫克/毫升	1000 毫克(FDA)	20 分钟(FDA)	250毫克/分钟	足剂量可在单次坐位下给予
非莫西托	30毫克/毫升	20 毫克/公斤(E MA) 510毫克	>如果#1000, 则 15 分钟 毫克;>30 分钟如果 >1000 毫克(EMA)	(最大 500毫克) (EMA)	足剂量可在单次坐位下给予 过敏(由于推注给药) 很少发生

CKD, 慢性肾脏病;EMA, 欧洲药品管理局;FDA, 食品和药物管理局;HD, 血液透析;静脉注射, 静脉注射;PD, 腹膜透析。

#### 理由

工作组认为现有数据支持静脉注射的管理为接受中心 HD 的 CKD 患者提供铁剂, 旨在增加铁储存并可能降低所需的 ESA 剂量和相关成本。鉴于建议 2.1 中建议的起始阈值(及其目标间隔的隐含下限), 口服铁剂实现这一目标的可能性似乎比静脉注射要小得多。此外, 铁疗法获益的最强证据来自 PIVOTAL 试验, 该试验使用静脉注射铁替代策略。据我们所知, 尚无关于患者偏好的数据公布, 但包括患者合作伙伴的工作组认为, 大多数接受透析的人更喜欢静脉注射与口服铁相比, 铁剂可用于透析期间。我们还认识到, 有些人, 特别是那些有过敏反应风险或特别担心的人, 可能更喜欢口服治疗。此外, 我们还知道静脉注射铁可能并非在所有国家都能广泛获得或经济上可行。

实践点 2.1:对于正在开始铁剂治疗的 CKD G5HD 患者, 静脉注射使用主动方法来维持稳定的铁状态。

静脉铁剂可以定期主动给药以维持稳定的铁状态, 或者当铁状态测试值低于某些阈值时主动给药。根据所证明的好处, 工作组认为积极主动的方法比反应性的方法具有优势

在 PIVOTAL 试验中。积极的给药可能有助于防止铁限制, 从而实现对贫血的更一致和最佳管理。<sup>105</sup>

重复剂量的静脉注射可能需要铁, 具体取决于静脉注射使用铁制剂。最大单次剂量因制剂而异, 有些制剂在一次疗程中允许比其他制剂更高的剂量。这通常由铁释放到循环中的不稳定程度决定, 这限制了最大剂量。例如, 葡萄糖酸铁和蔗糖铁通常允许的最大单剂量分别为 125 或 200 mg, 而其他制剂如 ferumoxytol、羧基麦芽糖铁和脱氨基麦芽糖铁的剂量限制较高, 为 510-2000 mg(表 4)。<sup>127</sup>

**建议 2.3:**对于患有贫血且未接受透析的 CKD 或接受腹膜透析的 CKD G5 (CKD G5PD) 的患者, 我们建议在以下情况下开始服用铁剂:(二维):

- 铁蛋白 <100 ng/ml (<100 mg/l) 且 TSAT <40% 或
- 铁蛋白  $\pm$ 100 ng/ml ( $\pm$ 100 mg/l) 和 <300 ng/ml (<300 mg/l) TSAT <25%

该建议高度重视增加铁的可用性, 作为增加血红蛋白的一种手段, 这可能会改善症状和生活质量并减少输血。我们推荐的铁剂起始阈值基于为该建议提供信息的随机对照试验中最宽松的纳入标准。该建议适用于 KTR 以及成人和

无论是否接受 ESA、HIF-PHI 治疗或两者均未接受治疗，儿童都不会受到影响。未接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗且没有贫血症状的人可能会选择较低的铁蛋白和 TSAT 起始阈值，特别是如果他们担心铁剂的潜在副作用。

#### 关键信息

**利弊平衡。铁与无铁。**在未接受透析、ESA 或 HIF-PHI 的 CKD 患者中，18 项研究(25 篇出版物)比较了口服铁剂或静脉注射铁与安慰剂。研究设定了不同的 Hb 阈值<sup>128–152</sup> (8.0–15.0 g/dl [80–150 g/l])、铁蛋白 (<100–<300 ng/ml [ $<100$ –<300 mg/l]) 和 TSAT (<20%–#30%) 作为纳入标准。在接受治疗的患者中，没有人将铁与安慰剂进行比较与 ESA 或 HIF-PHI。三项研究包括 KTR，但没有一项研究在儿童中进行。

总体而言，铁可能降低全因死亡率和全因住院率，但结果非常不确定，对心血管事件、中风、心力衰竭、心肌梗死、严重胃肠道不良事件、生活质量、功能状态或癌症的影响也是如此。个别研究规模较小，只有少数研究报告了这些结果。与安慰剂相比，现有证据并未表明铁剂引起的严重不良事件或感染显著增加。与不含铁剂相比，铁剂可能会使 Hb 浓度平均增加 w0.65–1.0 g/dl (w 6.5–10 g/l)。研究报告没有过敏反应(补充表 S8 和 S9)。

三项研究评估了口服或静脉注射的效果 294 名 CKD G5PD 成人的铁剂与安慰剂比较(补充表 S8 和 S9)。没有针对 CKD G5PD 患者的试验报告关键结果，只有 1 项研究涉及总严重不良事件和感染。对严重不良事件、严重胃肠道不良事件、感染(特别是腹膜炎)、Hb 值或 ESA 剂量的影响尚不清楚。<sup>153–155</sup>

**不同的铁状态目标。**尚无随机对照试验评估未接受透析或 CKD G5PD 的 CKD 患者不同治疗目标(血红蛋白或铁指数)的关键结果。Ferinject 对缺铁性贫血和非透析依赖性慢性肾病患者评估(FIND-CKD) 试验进行了静脉注射评估羧基麦芽糖铁达到目标铁蛋白浓度

400–600 ng/ml (400–600 mg/l)，并与口服铁剂进行比较目标铁蛋白浓度为 100–200 ng/ml (100–200 mg/l)。静脉注射靶向 400–600 ng/ml (400–600 mg/l) 的铁蛋白铁剂比口服铁剂更有效，在 1 年时将需要 ESA 治疗、额外贫血治疗或连续 2 次 Hb 水平低于 10 g/dl (100 g/l) 的绝对风险降低了 8%。当它导致类似的绝对风险降低时与较低的铁蛋白目标相比，尽管这种差异没有统计学意义。<sup>156</sup>

**证据的确定性。**未接受 HD 的 CKD 患者铁剂治疗证据的总体确定性非常低(参见补充表 S8 和 S9)。确定性

由于对因事件很少和/或广泛 CI 而导致的不精确性存在非常严重或极其严重的担忧，因此确定证据非常低，其中包括显著的益处和显著的危害。某些结果因存在偏倚风险或间接性担忧而被降级，因为研究仅解决了其中一项相关比较(即口服铁与口服铁)安慰剂或静脉注射铁与铁安慰剂)。

**价值观和偏好。**尽管尚未对已发表的有关未接受透析的 CKD 患者对铁剂的价值观和偏好的证据进行正式评估，但工作组认为，如果铁剂可以延长寿命、降低心血管事件的风险或改善生活质量，大多数人会想要铁剂。贫血引起症状可以改善的阈值血红蛋白可能根据患者的活动情况和代偿贫血引起的氧输送减少的能力而有所不同，并且可能会影响他们在治疗方案中添加另一种治疗的意愿。同样，人们可以预期症状改善并愿意开始治疗的铁状态阈值可能有所不同。因贫血引起的症状相对较多、对铁剂有反应的可能性较高和/或不太担心副作用的人可能更倾向于选择铁剂治疗。<sup>110</sup>

**资源使用和成本。**补充铁可能会减少 ESA 治疗的需求。鉴于 ESA 的成本很高，贫血和 CKD 患者适当使用口服铁剂预计将通过降低 ESA 的使用来降低总体成本。对于未接受透析的患者，静脉注射铁需要额外的设施和人员，与 ESA 治疗相比，其相对成本尚不确定。

**实施的考虑因素。**很难预测铁对 Hb 和铁状态的影响，因为评估需要重复测试。这一点尤其重要，因为在效果不足的情况下，结果将推动剂量调整和配方转换。由于缺乏专门告知铁状态测试最佳频率的临床试验，并且与之前的指南一致，因此对于未接受 HD 的患者，每 3 个月测试一次铁状态似乎是合理的。

#### 理由

对于患有贫血和 CKD 的人来说，补充铁剂的目的是维持足够的红细胞生成铁储备或刺激红细胞生成反应，即使没有全身性缺铁。这反过来又可能允许减少 ESA 剂量，从而减轻 ESA 相关风险。尽管如此，对于每个人来说，Hb 浓度、ESA 剂量和铁补充剂的理想平衡以最大限度地提高临床益处同时最大限度地降低潜在风险仍然不确定。

没有随机对照试验评估铁在不同 Hb 起始阈值或铁状态指数下的益处和危害。没有人评估正在研究的不同治疗目标

关键结果。大多数研究比较了口服铁剂或静脉注射铁剂与安慰剂或静脉注射铁与口服铁，并设定 Hb、铁蛋白和 TSAT 的不同阈值作为纳入标准。此外，比较铁剂与安慰剂的研究并未包括接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗的人群，因此很难将数据推断到这些人群。

在证据审查小组 (ERT) 对证据进行的系统审查中，与安慰剂相比，铁平均使 Hb 浓度增加  $w0.65-1.0 \text{ g/dl}$  ( $w6.5-10 \text{ g/l}$ )。对于 CKD、KTR 和 PD 患者，效果似乎相似。然而，血红蛋白或铁状态参数的增加对于死亡、心血管风险、生活质量或功能状态等关键且对患者重要的结果意味着什么仍不清楚。此类结果没有系统报告，荟萃分析中的总数相对较小，导致 CI 较宽且证据确定性较低。因此，任何铁剂治疗的建议都取决于这样的信念：如果 Hb 降至一定阈值以下，铁剂的益处大于其风险，ESA 需求和/或剂量的可能减少是有益的，并且针对 CKD G5HD 患者生成的数据可以推断到此处考虑的数据。较高 Hb 浓度下预期获益的阈值可能取决于多种因素，包括年龄、体力活动水平和潜在的合并症。因此，有些人可能比其他人更倾向于接受任何特定 Hb 水平的贫血治疗，并且需要共同决策。

支持建议的证据有限

开始铁剂治疗时的特定铁蛋白浓度和 TSAT 值。工作组选择了与大多数当代试验的纳入标准相一致的建议阈值，包括 KTR 试验和那些试验

接受 PD。这些试验主要定义了铁蛋白  $100-300 \text{ ng/ml}$  ( $100-300 \text{ mg/l}$ ) 和 TSAT 的组合

$<25\%$  或铁蛋白  $<100 \text{ ng/ml}$  ( $<100 \text{ mg/l}$ ) 无需 TSAT 阈值。工作组决定提供上限

对于 TSAT，由于担心较高 TSAT 值时出现非转铁蛋白结合铁的潜在毒性作用风险而导致。

在已经接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗的人群中进行的研究通常比在接受 ESA 或 HIF-PHI 治疗的人群中进行的研究具有更宽松的 TSAT 纳入阈值 ( $<25\%$ )

未接受过 ESA ( $<20\%$ )。鉴于测量误差

TSAT 测量中存在，我们选择了单一阈值

将两者都包括在内，理由是这种更简单的方法将有利于实施。目前的建议代表了对之前指南的改变，之前指南对未接受透析的 CKD 患者和 CKD G5HD 患者选择了相同的阈值。我们认为，目前发表的几项针对 CKD G5HD 的大型研究比较了不同的更高目标，因此需要单独提出建议。此外，重要的是要考虑到所有参加 CKD G5HD 试验的人都已经接受了 ESA 治疗。在这种情况下，铁治疗的益处和危害之间的平衡可能与未接受过 ESA 的人不同。<sup>157</sup>

对于未接受透析的 CKD 儿童和 CKD G5PD 儿童，随机对照试验具有自由铁目标。一项针对所有 CKD 阶段的儿童的研究比较了不同剂量的静脉注射铁元素包括铁蛋白  $\#800 \text{ ng/ml}$  ( $\#800 \text{ mg/l}$ ) 且 TSA T 在  $20\%$  至  $50\%$  之间的儿童。因此，类似的起始阈值似乎适合儿童。

**建议 2.4:** 对于未接受血液透析 (HD) 且未开始铁剂治疗的贫血和 CKD 患者，我们建议使用口服铁剂或静脉注射铁剂根据个人的价值观和偏好、贫血和缺铁程度以及每种药物的相对疗效、耐受性、可用性和成本来选择铁剂 (2D)。

*贫血和 CKD 患者应选择口服还是静脉注射根据他们的价值观和偏好。对于某些人来说，易用性和耐受性是考虑补充铁剂的关键因素(表 2)。其他人可能会优先考虑 Hb 水平的快速上升和潜在的更好生活质量。该建议对关键结果和潜在副作用的极低确定性证据的价值较低。该建议也适用于 CKD G5PD 患者、KTR 和儿童。*

关键信息

*利弊平衡。十三项研究进行了比较*

静脉注射 1868 名未接受透析、ESA 或 HIF-PHI 的 CKD 成人患者采用头对头口服铁剂;5 项随机对照试验对 800 名已经接受 ESA 治疗的成年人进行了此项研究。这些研究比较了不同的口服和静脉注射铁制剂，静脉注射剂量和持续时间差异很大并开具口服治疗。一项研究是在 KTR 中进行的。没有一项针对儿童进行的。对于静脉注射与口服铁剂相比，研究没有表明对全因死亡率、心血管事件、中风、心肌梗死、严重不良事件、严重胃肠道不良事件、感染、输血、ESA 使用或癌症结局有明确影响，但证据非常不确定(补充表 S10 和 S11)。这些发现与静脉注射时死亡、心血管事件、严重不良事件和感染的影响的最小至无统计异质性一致或与安慰剂相比测试了口服铁剂。研究没有提供全因数据<sup>156, 158-169 170-174 166</sup>

住院。

严重超敏反应似乎并不更常见于静脉注射比口服铁剂更有效。更多人达到了预设的 Hb 目标——通常为  $11.0 \text{ g/dl}$  ( $110 \text{ g/l}$ ) 或静脉注射增加  $1.0 \text{ g/dl}$  ( $10 \text{ g/l}$ ) 铁，相当于平均 Hb 浓度高  $0.3-0.5 \text{ g/dl}$  ( $3-5 \text{ g/l}$ )

静脉注射铁与口服铁。这似乎与静脉注射时对平均 Hb 浓度的影响一致或与安慰剂相比测试了口服铁剂。静脉注射后 TSAT 似乎增加得更快，铁蛋白似乎更高。

两项研究(3 篇出版物)比较了静脉注射 231 名患有 CKD G5PD 的成人使用口服铁剂进行铁剂治疗，测试不同的静脉注射

化合物最多服用 4 个月，每月铁剂剂量范围为 500-1000 mg，静脉注射铁和 5400–6000 mg 的元素口服铁。没有人报告有严重结果，但更多人通过静脉注射达到较高的 Hb 值铁。这似乎与静脉注射分析一致或口服铁剂与安慰剂相比，其中静脉注射与安慰剂相比，使用铁剂导致的 Hb 浓度高于口服铁剂。<sup>153, 155</sup>

#### 证据的确定性。证据的总体确定性

静脉注射与未接受 HD 的 CKD 患者的口服铁剂治疗相比，铁剂治疗的比例非常低(补充表 S10 和 S11)。所有关键结果的证据确定的确定性都很低，并且由于对偏倚风险的担忧(包括选择偏倚、缺乏盲法和/或消耗偏倚)而经常被降级。此外，人们对由于事件很少和/或 CI 广泛而导致的不精确存在极其严重的担忧，其中既包括显著的益处，也包括显著的危害。

**价值观和偏好。**工作组认为，患者对静脉注射会有不同的偏好或根据他们的健康和活动状态口服铁剂。口服选择可能会因其方便而受到青睐，因为它们无需额外就诊静脉注射在交通或患者活动受限的情况下，尤其需要这样做。此外，静脉注射成本等因素与口服铁剂相比的铁以及药物的可及性可能会影响个人的选择。相反，有些人可能更喜欢静脉注射铁剂可以减少药丸摄入量，避免某些副作用，例如胃肠道不适，或者通过更快地提高血红蛋白水平来更快地改善生活质量。<sup>175</sup>

**资源使用和成本。**口服铁剂价格便宜且在世界大部分地区易于获得。静脉补铁需要设施和人员来给药，这对于贫血和 CKD 患者以及医疗保健系统来说可能成本更高。

**实施的考虑因素。**虽然口服铁剂是更方便的选择，但对口服铁剂的依从性可能较低。几种口服铁剂和静脉注射存在配方。表 3 和表 4 概述了口服和静脉注射的可用剂量、推荐的起始剂量以及最大剂量和特定方案分别是铁。使用共享决策工具或患者教育可能有助于支持知情选择。

表 5 | 需要更频繁地进行铁检测的情况

●	启动或增加红细胞生成刺激剂 (ESA) 或缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 的剂量
●	已知失血的事件
●	最近住院
●	铁蛋白或转铁蛋白饱和度 (TSAT) 显著增加或超出目标限值

理由

与口服铁剂治疗、静脉注射相比铁使 Hb 额外增加约 w0.3–0.5 g/dl (w3–5 g/l)，并增加铁蛋白和 TSAT。静脉注射铁剂也可能更快地增加血红蛋白。然而，静脉注射铁可能会引起严重的过敏反应，尽管很少见，但这些反应可能会危及生命，具体取决于化合物。相比之下，口服铁会引起更多的胃肠道副作用，这可能会限制依从性，但严重事件非常罕见。小血红蛋白是否有利于静脉注射铁在临床上有意义，特别是对于尚未接受 ESA 治疗的患者，或者严重不良事件的轻微风险的合理性尚不确定。口服铁剂价格便宜、易于使用、无需静脉注射通路，可以保留静脉资本用于动静脉通路的创建，并且不需要额外的医院就诊。总体而言，工作组认为，利弊之间的平衡以及患者偏好的影响不允许系统地偏好一种途径而不是另一种途径。

**实践点 2.2:**对于接受铁剂治疗的 CKD 患者，如果铁蛋白 >700 ng/l，则保留常规铁剂是合理的 ml(>700 mg/l)或 TSAT  $\geq$ 40%。

毫无疑问，铁治疗会导致更高的水平 CKD 患者的血红蛋白。然而，目前尚不清楚什么水平的铁最适合红细胞生成作用。KDIGO 2012 指南提出了铁蛋白 #500 ng/ml (#500 mg/l) 和 TSAT #30% 的起始阈值，但没有明确区分起始阈值和治疗目标。缺乏证据来提出治疗目标。工作组选择提供指导何时开始服用铁剂(建议 2.1 和 2.3)以及何时停止服用铁剂(实践点 2.2)。

上面深入讨论的 PIVOTAL 试验发现，通过针对更高铁目标的主动铁治疗策略(治疗直至血清铁蛋白 >700 ng/ml [>700 mg/l] 或 TSAT 40%)，心血管结局得到改善。这些结果并不一定表明铁含量较高<sup>105</sup>

临床治疗应有针对性。另一种解释研究结果是，这种强化铁剂策略确实可以改善心血管结局，但与非常保守的铁剂策略相比，他们确实可以改善心血管结局，而这种策略可能因缺铁而导致健康受损。PIVOTAL 表明应避免缺铁，但 PIVOTAL 仍存在缺铁的可能性

中间铁目标可能与所采用的 700 ng/ml (700 mg/l) 铁蛋白和 40% TSAT 限值同样有效。尽管最近的一项荟萃分析并未发现高剂量静脉注射的安全问题铁，目前尚不确定当铁蛋白 >700 ng/ml (>700 mg/l) 时是否给予铁<sup>105 176</sup> TSAT  $\geq$ 40% 会带来额外的好处，也可能造成伤害。

DRIVE 试验发现，对于 CKD G5HD 患者，静脉注射即使铁起始阈值包括血清铁蛋白浓度 >800 ng/ml (>800 mg/l)，铁也会导致较高的 Hb 浓度和较低的 ESA 使用。然而，这是否改善了健康结果，甚至提供了增量<sup>89</sup>

生活质量效益尚不清楚。一些回顾性观察

数据表明更密集的静脉注射服用铁剂可能与死亡和感染风险增加有关。理论上人们担心铁可能会沉积在组织中或非转铁蛋白结合的铁可能产生直接毒性作用，尽管这尚未在 CKD 患者中得到充分研究。鉴于上述情况，工作组认为开始考虑扣除是合理的<sup>111</sup>

如果铁蛋白 >700 ng/ml (>700 mg/l) 或 TSAT，则常规铁剂

\$40%。然而，静脉注射的试用课程如果患有难治性贫血或 ESA 需求量高，一些 TSAT 较低(例如 <20%)且铁蛋白升高(>700 ng/ml [>700 mg/l])的人可以考虑服用铁剂。显然更多的研究是。

在提出建议(而不是练习点)之前，这里需要。

实践点 2.3:对于接受口服铁剂治疗的 CKD 患者，在不同配方和给药方案之间的选择取决于成本、患者个体偏好、耐受性和疗效。

各种口服铁制剂具有不同的生物利用度、给药策略和胃肠道副作用(表 3)。如果每日给药 2 或 3 次会引起胃肠道副作用，则将剂量减少至每日一次可能是合理的。尽管在 CKD 患者中没有得到充分研究，但在其他人群(例如患有胃肠道疾病的人群)中有一些证据表明，较少的剂量是有效的。与连续一天补充相比，隔日口服补充 60 mg 铁的铁吸收率高 34%。此外，正如 2 项开放标签随机对照试验所示，将单次口服 120 mg 铁剂分成 2 次每日 60 mg 铁剂量并不能改善铁吸收。<sup>177-179 178</sup>

一些较新的口服铁制剂可能会提高疗效和/或耐受性，但头对头随机对照试验数据很少。柠檬酸铁是一种口服补铁剂，被批准用于治疗未接受透析的 CKD 患者的缺铁性贫血。它具有良好的安全性和有效性，可以避免静脉注射使用铁和 ESA 可能会延迟向透析的过渡。柠檬酸铁还可以改善铁参数并降低 ESA 和静脉注射 CKD G5HD 患者的铁暴露;然而，其作为该人群补铁剂的作用仍有待阐明。在阶段<sup>180</sup>

在未接受透析的 CKD 患者中进行的 3 项试验显示，与安慰剂相比，铁麦芽糖醇可改善 Hb，且耐受性良好。蔗糖体铁已在与 CKD 相关的缺铁性贫血和其他几个临床环境中进行了评估，结果表明与静脉注射相比，其耐受性有所改善铁。<sup>180 180</sup>

练习点 2.4:接受静脉注射治疗的 CKD 患者铁，不同制剂的选择取决于成本、患者个体偏好、安全性、耐受性和推荐给药方案。

目前还没有头对头随机对照试验比较不同静脉注射的效果铁化合物对 CKD 患者的关键结局的影响。尽管 PIVOTAL 专门使用蔗糖铁，但在工作组的判断中，积极主动的好处

方案可能延伸到其他静脉注射铁制剂。静脉注射的不同配方铁的不同之处在于单次坐位时可施用的最大剂量和输注速率(表 4)。一些静脉注射铁制剂，包括羧基麦芽糖铁、糖化氧化铁和多聚麦芽糖铁，通过似乎与碳水化合物壳相关的机制增加完整的成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)。由于它们对 FGF23 的影响，这些静脉注射铁制剂与低磷血症有关，应监测低磷血症，特别是 KTR、早期 CKD 患者和接受重复给药的患者。<sup>181 182</sup>

柠檬酸焦磷酸铁是一种水溶性铁盐，可通过静脉注射或透析液给药。与其他相比

静脉注射铁制剂被网状内皮巨噬细胞吸收以释放铁，柠檬酸焦磷酸铁将铁直接输送到循环转铁蛋白。2 期和 3 期随机对照试验表明，柠檬酸焦磷酸铁可以维持 Hb 水平，而不会导致铁储存过度增加，同时减少 ESA 和静脉注射铁的需求。然而，尚无研究直接比较透析液铁与其他静脉注射的疗效或安全性铁剂或口服铁剂，其长期安全性尚未确定。此外，大多数国家无法获得柠檬酸焦磷酸铁。<sup>183</sup>

实践点 2.5:对于接受铁剂治疗的 CKD 患者，对于未接受透析或 CKD G5PD 的 CKD 患者，每 3 个月检测一次血红蛋白(Hb)、铁蛋白和 TSAT 是合理的，对于 CKD G5 HD 患者，每 1-3 个月检测一次。

没有临床试验具体确定铁治疗期间测试铁状态的最佳频率。因此，根据之前的指南，工作组认为，对于未接受 HD 的 CKD 患者，至少每 3 个月检测一次铁状态是合理的，对于 CKD G5HD 患者，每 1-3 个月检测一次铁状态是合理的。

铁蛋白和/或 TSAT 水平下降可能反映持续的失血，并可作为额外补充铁剂的指征。对于口服铁剂的人，铁状态测试也可以用于评估铁剂治疗的依从性。相反，铁蛋白和/或 TSAT 水平升高可能表明铁治疗过度，可以停止或减少。虽然口服铁剂不是必需的，但医疗保健提供者应将 TSAT 测试推迟 2-4 周，静脉注射后铁剂给药。<sup>104, 184</sup>

练习点 2.6:对于接受铁剂治疗的 CKD 患者，某些情况下可能需要更频繁地进行铁剂检测，如表 5 所示。

某些情况可能需要比实践点 2.5 中提出的更频繁的测试。随着红细胞产量的增加，开始或增加 ESA 剂量可能会迅速耗尽铁储备。如果更频繁地测试 Hb、铁蛋白和 TSAT，并相应地调整治疗，可以避免铁缺乏或 ESA 反应低下的发生。此外，如果在静脉注射后不久检查铁状态，则可能会出现痰液升高铁或浓缩红细胞。

针头脱落或胃肠道出血等意外失血可能会导致铁大量流失。在任何此类事件后一周立即重新测试铁状态可能是合理的。

由于进行血液检测和其他失血来源的抽血次数增加，铁状态在住院期间可能会发生很大变化。大多数住院后，尤其是当已知可能发生失血时，更频繁地进行铁测试可能是合理的。

与铁储备可能耗尽的临床情况相反，如果铁状态测试结果大幅增加或结果远高于目标，也可能需要更频繁的测试。可以考虑更频繁地进行测试，直到实现标准化。

**练习点 2.7:**从口服转为静脉注射如果 1-3 个月后最佳口服方案效果不足或耐受性较差，则使用铁剂。

口服铁剂通常需要提供 200 mg 每天服用元素铁，大多数研究表明它会在 1-3 个月内对 Hb 浓度产生影响。然而，由于多种原因，可能无法达到预期的效果，这证明了更换管理路线的合理性。对于患有 CKD 的患者，炎症、胃酸产生减少或与其他药物相互作用等因素可能会损害胃肠道对口服铁剂的吸收。静脉铁剂绕过胃肠道，确保更好地、更一致地输送铁剂到身体。此外，口服铁剂可能会引起胃肠道副作用，例如便秘、恶心和腹部不适，导致依从性差，而静脉注射铁剂则可能引起铁可以避免这些问题并提高给药的一致性。

**实践点 2.8:**对于接受铁剂治疗的 CKD 患者，在全身感染期间考虑暂时停止铁剂治疗。

铁对于大多数病原体的生长和增殖至关重要，包括许多细菌、病毒、真菌、寄生虫和蠕虫。铁还对免疫功能和宿主对微生物的反应产生微妙的影响。有理论和实验证据表明，铁剂给药可能会加重现有感染，但缺乏临床证据。<sup>185</sup>

我们的系统评价没有发现将铁与安慰剂或相比时感染风险有统计学上的显著增加

静脉注射含铁。然而，数据的趋势表明存在潜在差异。对于未接受 HD 的 CKD 患者，静脉注射的风险估计与安慰剂相比，铁略高于 1，静脉注射的估计值也略高于 1 与口服铁剂相比——尽管两者均未达到统计学显著性。这与之前关于静脉注射的研究一致与其他各种人群的口服铁剂相比，CKD 患者的亚组分析显示了类似的结果。HD 试验中的事件发生率太低，无法支持这里的任何推论。为什么口服和静脉注射之间可能存在差异的一种潜在解释是感染期间，铁调素水平升高可能会减少口服铁的吸收，导致铁吸收降低<sup>186</sup>

暴露量与静脉注射相比铁。虽然我们当然无法证实铁对感染风险的直接有害影响，但这仍然是可能的。总而言之，保留口服和静脉注射可能是谨慎的在存在活动性感染的情况下使用铁。

在感染清除之前短暂时停止铁剂治疗不太可能显著影响铁补充的进展或贫血的纠正。因此，静脉注射当人们患有活动性全身感染(例如肺炎或导管相关血流感染)时，通常不服用铁剂。对于较轻的感染，需要进行临床判断，以平衡继续使用静脉注射的风险服用铁剂，而不是推迟进一步服用铁剂直至感染消退。

**实践点 2.9:**接受静脉注射治疗的 CKD 患者铁，与静脉注射超敏反应相关的考虑因素铁包括以下内容:

- 只有在有能力控制急性超敏反应和低血压反应的情况下才应静脉注射铁剂
- 静脉注射铁剂剂量不应超过该化合物的最大剂量/给药量(表 4)
- 通常不需要使用皮质类固醇或抗组胺药进行预处理(即 1 型组胺通道阻滞剂)
- 试用静脉注射剂量通常不需要铁，因为缺乏反应并不能预测过敏的风险。

静脉补铁很少与急性超敏反应、低血压或过敏样反应相关。人们可能会出现各种症状，包括潮红、瘙痒、呼吸急促和低血压。在较旧的研究中，发现 0.6%–0.7% 的接受治疗的人会出现这种反应。较新的铁制剂的反应频率可能明显较低。尽管这些反应并不常见，但我们相信，每当第一次静脉注射时给铁时，应准备好合适的制剂进行紧急处理。

静脉注射的一些配方铁剂一次可以服用 750-1000 mg (或更高)。相比之下，静脉注射的剂量蔗糖铁每次给药量不应超过 200–400 mg，葡萄糖酸铁不应超过 125–250 mg，因为较高剂量存在释放不稳定铁和相关低血压的风险。<sup>187</sup>

由于静脉注射，没有生理依据建议输注铁剂完成后应观察 30 分钟铁输送不应与严重的延迟反应有关。没有证据表明皮质类固醇或抗组胺药(1 型组胺 [H1] 通道阻滞剂)预处理可降低静脉注射严重反应的风险铁。矛盾的是，静脉注射抗组胺药可能会产生不良副作用，特别是快速输注时出现嗜睡或潮红。因此，对于被确定有过敏风险的人，不建议使用皮质类固醇或抗组胺药进行预处理

反应。限制超敏反应的脱敏方案尚未建立，因此也不建议使用。过去，测试剂量通常在静脉注射之前给予铁。这种做法已大大失宠，我们同意测试剂量在临床上没有用处。<sup>188</sup>

练习点 2.10: 建议的静脉注射反应处理铁如图 7 所示。

严重过敏反应的最佳临床治疗包括肾上腺素作为一种重要的抗过敏药物，以 0.5 mg 1:1000 溶液肌肉注射给药。这

如果需要，应在 5-10 分钟后重复。应通过面罩以高速(> 15 l/min)给予额外的支持性氧气。除了抗组胺药(H1 通道阻滞剂)和皮质类固醇外，还应使用 1 l 晶体溶液进行容量负荷，以防止产生

过敏反应的牵涉性或双相过程。对于非特异性反应(例如潮热)，停止输注至少 15 分钟并监测反应(即脉搏、血压、呼吸频率和氧饱和度)可能就足够了。如果患者病情好转，则可以在监测下以初始输注速率的 25%-50% 恢复铁输注。对于轻度反应，如果重新开始治疗，静脉注射应考虑使用 H1 通道阻滞剂和皮质类固醇，治疗后应持续监测 1 小时。如果停止输注并反应消退，则可以在可监测的环境中重新使用相同或不同的铁制剂进行攻击。应考虑使用低得多的铁制剂剂量或更慢的输注速度

可以确信这种反应可能与剂量相关，并且可能是由于铁释放不稳定所致。<sup>188</sup>

实践点 2.11: 对于患有 CKD 且严重缺铁(铁蛋白 <30 ng/ml [ $<30$  mg/l] 且 TSAT <20%)但无贫血的患者，考虑口服或静脉注射治疗铁。

如果即使没有贫血，也存在严重缺铁(例如铁蛋白 <30 ng/ml [ $<30$  mg/l] 和 TSAT <20%)，则采用口服或静脉注射治疗铁可以考虑在

共同决策，特别是对于有症状的晚期 CKD 患者 (CKD G 4-G5)。

其基本原理是，铁除了作为红细胞生成的燃料之外还履行许多其他功能，包括 DNA 合成、电子传递以及细胞增殖和分化。缺铁会损害成肌细胞增殖并损害心肌细胞功能。贫血是铁储备耗尽的末期，因此在贫血发生之前纠正铁缺乏是有意义的。CKD 和 KTR 患者的观察数据强调了这一点，因为铁缺乏与贫血无关，与全因死亡率、MACE 和患者报告的较差结果的较高风险相关。此外，来自慢性心力衰竭领域(包括 CKD 患者)的大量证据表明，铁剂治疗对改善功能状态和住院治疗有益，与贫血无关。然而，CKD 患者缺乏前瞻性随机对照试验数据，唯一一项涉及 75 名未接受透析的 CKD 患者的小型随机对照试验发现静脉注射没有任何益处铁疗法对 4 周时运动能力的影响，使其成为重要的研究建议。<sup>189 190 191 32, 43, 59, 77 128, 192-194 134</sup>

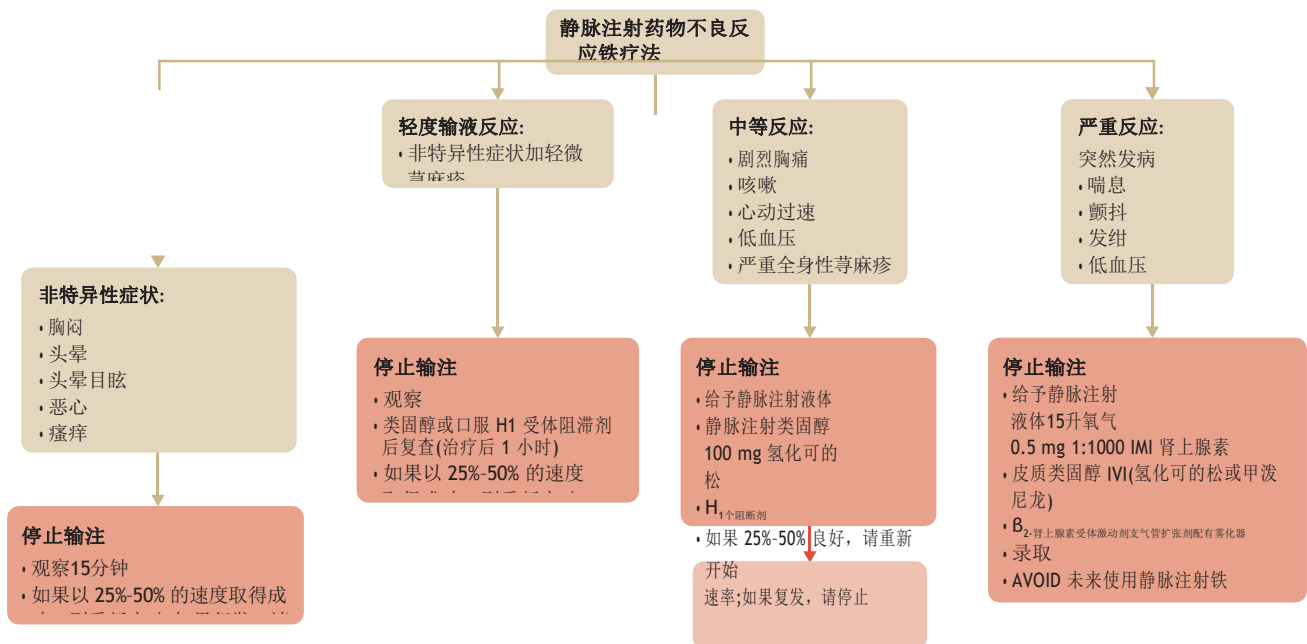


图 7 | 静脉注射 (iv) 反应的 建议处理铁。H1, 1 型组胺;IMI, 肌肉注射;IVI, 静脉输注。

## 研究建议

- 需要足够有力的实用随机对照试验来评估以下的益处、危害和成本:
  - A 主动高剂量静脉注射铁剂治疗方案，例如 PIVOTAL 试验中使用的，用于未接受 HD 的 CKD 患者。
  - 不同方案铁剂给药方案，其铁剂剂量比较器高于 CKD G5HD 患者 PIVOTAL 试验中使用的反应臂。例如，将参与者随机分配至戒铁组，如果铁蛋白 700 ng/ml (500 mg/l) 或 TSAT 40%，而铁蛋白 500 ng/ml (500 mg/l) 或 TSAT 30% 则需要停铁。
  - 在未接受 HD 的 CKD 患者和 CKD G5HD 患者中，铁蛋白浓度和 TSAT 目标甚至更高。
  - 接受 HIF-PHI 治疗的 CKD 患者的铁治疗。
  - 在没有贫血的情况下对缺铁的 CKD 患者进行铁治疗。
  - 与传统的口服和静脉注射相比，新推出的口服铁化合物未接受透析的 CKD 患者中的铁化合物。
- 未接受透析的 CKD 患者交替日口服铁剂与每日一次口服铁剂的比较。
- 试验应至少评估对决策至关重要的核心结果集，例如死亡率、MACE、血管通路结果、患者报告的结果和运动能力。其他感兴趣的结果包括心脏功能、骨骼肌功能、肠道微生物组和免疫系统。<sup>195</sup>
- 未来的研究还应优先考虑以患者为中心的治疗，以更好地根据患者个体特征(例如表型和基因型)而不是仅根据人群 Hb 和 TSAT 值来制定治疗决策。<sup>196</sup>
- 需要进行研究来评估接受铁剂治疗的 CKD 患者铁超负荷的患病率、如何检测铁超负荷以及哪些阈值与毒性相关。他们应该考虑新型生物标志物或成像技术。
- 未来的研究应该调查口服和静脉注射不同给药方案的有效性患有贫血和 CKD 的孕妇服用铁剂。

# 第 3 章:使用红细胞生成刺激剂、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂和其他药物治疗慢性肾病患者的贫血

## 3.1 治疗开始

实践点3.1:对于贫血和CKD患者(无论是否接受透析),使用红细胞生成刺激剂(ESA)或缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)来升高血红蛋白的决定应通过共同决策过程做出,考虑到每个人的症状、红细胞(RBC)输注的潜在危害以及不良事件(如中风、心血管事件和癌症)的潜在风险。

与不治疗相比,用 ESA 或 HIF-PHI 治疗贫血可以改善症状并减少红细胞输注。然而,没有证据表明这种治疗可以改善接受或不接受透析的 CKD 患者的死亡率或心血管结局。

此外,使用 ESA 来靶向较高的 Hb 水平与危害有关,并且 HIF-PHI 尚未被证明比 ESA 更安全。因此,应告知贫血和慢性肾病患者此类治疗的风险和益处,以便做出符合其价值观和偏好的决定。这种共同决策应在治疗开始时以及此后定期进行(例如,在重大健康相关事件(例如住院、血管通路血栓形成、心血管或血栓栓塞事件或新恶性肿瘤)之后)。

实践要点 3.1.2:对于患有贫血和 CKD 的患者,在开始 ESA 或 HIF-PHI 治疗之前,解决所有可纠正的贫血原因,包括缺铁(图 8)。

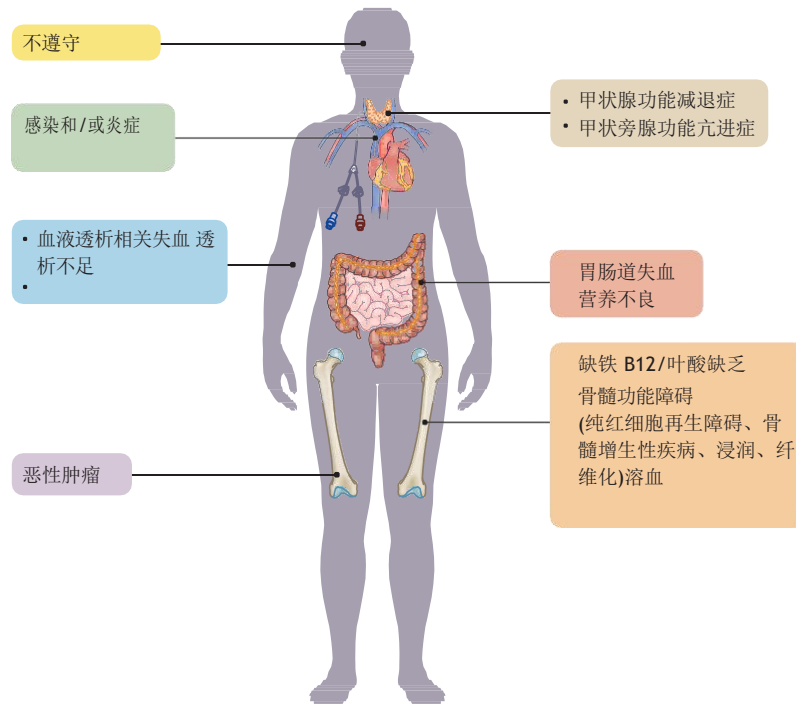


图 8 |除了促红细胞生成素产生减少之外,慢性肾病贫血的潜在可逆原因。GI, 胃肠道。

**建议 3.1.1:**对于贫血和 CKD 患者，其贫血原因已得到纠正，我们建议使用 ESA 而不是 HIF-PHI 作为贫血的一线治疗 (2D)。

该建议对 ESA 治疗的有据可查的益处和风险给予更高的价值，而对 HIF-PHI 的假定优势(例如口服给药途径)给予较低的价值。尽管头对头随机对照试验显示 HIF-PHIs 治疗贫血的疗效并不劣于 ESAs，但一些研究表明，与 ESAs 相比，HIF-PHIs 发生 MACE 和血管通路血栓的风险更高，至少在某些 CKD 人群和某些 HIF-PHI 药物中是这样。此外，HIF-PHI 在临床试验之外接受治疗的更广泛人群中的长期风险和益处尚不清楚。

#### 关键信息

**利弊平衡。**无论透析状态如何，与安慰剂相比，ESA 都会增加贫血和 CKD 患者的 Hb。与安慰剂相比，HIF-PHI 可增加接受透析 (G5D) 的贫血和 CKD G5 患者以及未接受透析的 CKD 患者的 Hb。HIF-PHI 与 ESA 相比的头对头研究显示，对于 CKD G5HD 和未接受透析的 CKD 患者，疗效普遍相似。在 CKD G5D 患者中，HIF-PHI 与 ESA 的死亡率、MACE 和其他重要临床结果可能几乎没有差异或没有差异，但比较副作用概况仍存在高度不确定性(补充表 S12-S22)。在未接受透析的 CKD 患者中，相对安全性存在更大的不确定性，一些 HIF-PHI 可能比 ESA 与 MACE 和血管通路血栓形成的风险更高相关(补充表 S23-S31)。个别研究和荟萃分析没有发现 HIF-PHIs 在任何临床重要结果方面优于 ESAs，并且在临床试验之外接受治疗的更广泛人群中，HIF-PHIs 的长期风险和益处尚不确定。总的来说，这些研究并未证明 HIF-PHI 比 ESA 更安全，并且与 ESA 相比，一些 HIF-PHI 可能与更多的 MACE 和其他不良事件相关，特别是在未接受透析的 CKD 患者中。此外，HIF-PHI 在任何 CKD 人群中的长期风险和益处尚不清楚。Daprodustat 和 vadadustat 被美国食品和药物管理局(FDA)拒绝用于未接受透析的 CKD 患者，但被批准用于接受透析 3 或 4 个月后的 CKD G5D 患者，并附有关于血栓和其他心血管事件风险增加的框框警告。Daprodustat 后来被制造商从美国市场撤回。Roxadustat 被欧洲药品管理局(EMA)批准用于未接受透析的 CKD 患者和 CKD G5D 患者，但被拒绝<sup>197-201 202-211 212-219 218, 220-224 218, 223, 225 226-230</sup>

美国 FDA 出于安全考虑。这些和其他 HIF-PHI

已获得其他国家监管机构的批准，包括中国和日本，用于其中一个或两个人群。

**证据的确定性。**对于所有报告的关键结果，在未接受透析的贫血和 CKD 患者中比较 ESA 与 HIF-PHI 的证据的总体确定性非常低。考虑到所有结果的证据，人们对偏倚风险非常严重地担心，对不精确性严重或非常严重的担心，并且对许多结果的发表偏倚强烈怀疑(补充表 S23-S31)。

比较贫血和 CKD G5D 患者中 ESA 与 HIF-PHI 的证据的总体确定性非常低(补充表 S12-S22)。所有关键结果的证据确定性都很低，生活质量也很低。所有报告的结果的偏倚风险均被评为严重至非常严重，注意到严重不一致或非常严重不一致，并且对许多结果的精确性存在非常严重的担忧。许多结果也强烈怀疑发表偏倚。

**价值观和偏好。**工作组认为，基于这些药物的长期临床经验、它们对提高血红蛋白浓度的功效以及证明其使用风险和益处平衡的大量数据，大多数知情的贫血和 CKD 患者将选择接受 ESA 作为贫血的一线治疗。然而，那些更喜欢口服治疗而不是肠外治疗的人可能会在了解潜在风险后考虑开始 HIF-PHI 一线治疗。此外，ESA 反应低下的人可以考虑进行 HIF-PHI 治疗的试验疗程，尽管 HIF-PHI 在这种情况下功效证据较弱。

**资源使用和成本。**随着这些药物进入全球市场，HIF-PHI 的直接成本正在不断变化，工作组在制定本建议时没有考虑其成本或 ESA 与 HIF-PHI 或其管理相比的相对成本。在美国以及也许其他国家，HIF-PHI 的成本将由透析设施承担，因此这些类别的药物的相对成本可能会影响每个设施的做法。

**实施的考虑因素。**该建议适用于患有 CKD G5D 或未接受透析的 CKD 的男女和所有种族的成年人。关于使用 HIF-PHI 治疗贫血和 CKD G5D 或未接受透析的 CKD 儿童的有效性和安全性的数据不足。基于体重的剂量适合接受 ESA 治疗的患者。ESA 给药、剂量和监测的建议在下面的实践要点中讨论。

#### 理由

ESA 和 HIF-PHI 均可有效治疗患有 CKD G5D 或未接受透析的 CKD 成人贫血。ESA 对儿童有效，而 HIF-PHI 尚未在儿童中进行研究。尽管总体分析表明 HIF-PHI 在 MACE 方面不劣于 ESA

表 6 | 对于有 HIF-PHI 不良事件风险的贫血和 CKD 患者的注意事项

疾病发展或进展的理论风险或实验证据	根据临床试验中的不良事件概况对风险的担忧	评估风险的数据不足;需要专门的研究
<ul style="list-style-type: none"> <li>活动性癌症或癌症病史至少 2-5 年未完全缓解 (基于试验排除标准)<sup>231</sup></li> <li>多囊肾病<sup>232</sup></li> <li>增殖性视网膜疾病<sup>233, 234</sup></li> <li>肺动脉高压<sup>235-237</sup></li> <li>怀孕</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>既往心血管事件(即中风和心肌梗死)<sup>231</sup></li> <li>既往血栓栓塞事件(即深静脉血栓形成和肺栓塞)<sup>231</sup></li> <li>既往血管通路血栓形成<sup>231</sup></li> <li>肝功能损害<sup>b</sup></li> <li>癫痫发作、剥脱性皮炎、甲状腺功能减退症和细菌感染/败血症(罗沙司他)<sup>238</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肾移植后贫血<sup>231</sup></li> <li>孩子们<sup>239</sup></li> </ul>

CKD, 慢性肾脏病;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂。

aHIF-PHI 在怀孕期间是禁忌的。具体指导请参阅单个化合物的包装说明书。

b建议肝功能不全的患者谨慎。不建议患有严重肝功能损害的患者使用 HIF-PHI。具体指导请参阅各个化合物的包装说明书。

其他关键结果, 一些研究表明, 至少一些 HIF-PHI 可能比 ESA 具有更多的 MACE 和其他血管事件, 特别是在未接受透析的 CKD 患者中。此外, 有有限的长期头对头研究证明了 HIF-PHI 与 ESA 相比的风险和益处, 而 ESA 已经使用了几十年, 其风险和益处已得到更好的理解。在某些临床情况下(例如 ESA 反应低下), HIF-PHI 是否比 ESA 相比具有更高的疗效或与 ESA 相比可能减少铁需求, 尚未在随机对照试验中得到证实。如果 HIF-PHI 被证明具有与 ESA 相当的长期安全性, 直接用药成本和患者偏好可能成为 CKD 患者贫血管理使用哪一类药物的关键决定因素。在缺乏此类长期安全性数据的情况下, 对于大多数 CKD 患者(无论是否患有 KRT), ESA 优于 HIF-PHI。

实践要点 3.1.3: 对于贫血和 CKD 患者, 不良事件风险增加的患者应避免使用 HIF-PHI(表 6)。

该实践点基于基于作用机制、临床前实验数据、HIF-PHIs 临床试验的不良事件概况以及 HIF 氧感应途径基因突变人群的数据的理论关注。

### 3.2 ESA 启动

**建议 3.2.1:** 对于接受 HD 或腹膜透析的贫血和 CKD G5D 患者, 我们建议在 Hb 浓度为 9.0–10.0 g/dl (90–100 g/l) 时开始 ESA 治疗 (2D)。

该建议对 CKD G5D 患者红细胞输注风险和与 Hb 浓度 <9.0 g/dl (<90 g/l) 相关的功能状态不良具有相对较高的价值。因 ESA 治疗而发生不良事件的风险较高的人, 例如最近中风或复发性 HD 的患者进入血栓形成, 可能更愿意选择 ESA 启动

当 Hb 接近 9.0 g/dl (90 g/l) 甚至更低时, 从而延迟或可能避免 ESA 治疗。心血管风险和症状较低或因贫血而导致运动能力下降的人群以及特别喜欢避免红细胞输注的人群(例如, 考虑进行肾移植的人群)在 Hb 接近 10.0 g/dl (100 g/l) 时, 可能更倾向于开始 ESA。

#### 关键信息

**利弊平衡。**与安慰剂或标准治疗相比, ESA 治疗可以降低需要红细胞输注的风险并改善生活质量, 特别是当治疗前 Hb 浓度 <9.0 g/dl (<90 g/l) 时。在工作组的判断中, 这两个结果都很重要<sup>240–243</sup>

患有贫血和 CKD G5D 的人。在比较用于达到特定 Hb 目标的相同 ESA 时, 汇总分析表明, 与较低 Hb 目标相比, 较高的 Hb 目标可能会减少红细胞输注的发生

(补充表 S38-S41)。在一项双盲 随机对照试验中, 118 名 CKD G5HD 且 Hb <9.0 g/dl (<90 g/l) 患者被随机分配接受安慰剂、针对 Hb 目标 9.5–11.0 g/dl (95–110 g/l) 的 ESA, 或针对更高 Hb 目标 >11.0 g/dl (>110 g/l) 的 ESA。8 周后, 比例更高

与安慰剂组相比, 安慰剂组的参与者接受了输血 Hb 目标为 9.5–11.0 g/dl (95–110 g/l) 的组和目标 Hb >11.0 g/dl (>110 g/l) 的组(补充表 S38–S41)。此外, 疲劳、身体机能和 6 分钟的改善<sup>240, 244</sup>

对 Hb 目标为的组进行了步行测试

与安慰剂相比, 9.5–11.0 g/dl (95–110 g/l)。然而, 目标 Hb >11.0 g/dl (>110 g/l) 组与 9.5–11.0 g/dl (95–110 g/l) 组相比没有任何改善。此外, 接受治疗的组血压升高和血管通路丧失的风险更高

针对更高 Hb 目标的 ESA(补充表 S38-S41)。没有关于恶性肿瘤的数据。

使用 ESA 来目标正常 Hb 水平可能会增加伤害风险, 特别是患有心血管疾病或充血性心力衰竭的人, 因此 Hb 起始阈值可能在较低范围内

有保证。在一项针对1233名CKD G5HD和充血性心力衰竭或缺血性心脏病患者的研究中，随机分配接受依泊汀 $\alpha$ 治疗以维持血红蛋白为14.0 g/dl(140 g/l)与10.0 g/dl(100 g/l)，高血红蛋白组患者比低血红蛋白组患者有更低的红细胞输注风险和更高的身体机能(补充表S36)。然而，高Hb组的死亡人数、非致命性心肌梗死和血管通路血栓数量高于低Hb组。尽管无事件生存率差异未达到预先设定的统计停止阈值，但试验被停止。<sup>245</sup>

关于接受维持性PD患者接受ESA治疗的风险和益处的数据很少。然而，根据工作组的判断，在没有相反证据的情况下，将HD患者的研究结果推断到PD患者是合理的。因此，该建议适用于接受HD或PD的患者。

**证据的确定性。**比较使用ESA在CKD G5D人群中达到较高Hb目标与较低Hb目标的证据的总体确定性非常低(补充表S34和S35)。由于对不一致的严重担忧和对精度的极其严重的担忧，关键结果的证据确定性非常低。死亡率、心力衰竭和血管通路血栓形成结果的证据确定性较低；生活质量中等；并且功能状态很高。没有研究报告严重不良事件的总数。

在患有CKD G5D的成人中，比较ESA与安慰剂的证据的总体确定性非常低(补充表S32和S33)。由于对偏倚风险的严重担忧和对精度的极其严重的担忧，关键结果的证据确定性非常低。生活质量和功能状态的证据确定性均为中等。没有研究报告心血管事件总数、血栓形成和全因住院率。

**价值观和偏好。**开始ESA治疗的决定应平衡减少贫血相关症状和红细胞输注的潜在益处与潜在的危害风险。与针对较高Hb水平的ESA治疗相关的死亡率、心血管事件和血管通路血栓形成风险增加被认为至关重要，特别是对于患有充血性心力衰竭或缺血性心脏病的患者。人们认为高血压风险增加对贫血和慢性肾病患者很重要。还应考虑和讨论与ESA治疗相关于活动性恶性肿瘤患者的潜在风险，特别是当治愈是预期结果时。因此，ESA治疗不良事件风险较高的人群可能会选择在Hb范围的下端开始ESA。然而，心血管风险较低且正在考虑进行肾移植的人群可能会选择在以下时间开始ESA

Hb范围的高端，以避免与红细胞输注相关的醛溶解风险。尽管生活质量对患者很重要，但工作组判断，与生活质量的潜在改善不确定且临床上适度相比，大多数(如果不是全部)知情的CKD患者更愿意避免与较高血红蛋白目标相关的严重不良结果的风险。

**资源使用和成本。**在Hb范围的高端开始使用ESA治疗可能会导致更大的治疗相关成本和资源利用，包括管理不良事件(例如血管通路血栓形成或急性冠状动脉综合征)的成本。在Hb范围较低处开始ESA可能会导致更多的红细胞输注及其相关成本，包括急诊科就诊和/或入院，以及同种免疫等并发症。

**实施的考虑因素。**应监测接受ESA治疗的人或ESA剂量发生变化时Hb和血压水平。如果停止ESA或减少剂量，Hb和血压的增加通常是可逆的。鉴于Hb测量值的可变性，应使用超过1次Hb测量值和Hb趋势来指导ESA治疗的开始。对于当ESA治疗延迟直至Hb水平达到ESA启动阈值时，存在Hb快速下降风险的患者，可能需要更频繁地监测Hb。在开始治疗之前，患有贫血和CKD的人应了解与ESA相关的风险和益处。

#### 理由

ESA可有效提高Hb，从而降低红细胞输注风险，并改善CKD G5D或未接受透析且Hb浓度<9.0 g/dl的CKD患者的生活质量(<90克/升)。然而，存在心血管等危害的风险。随着ESA治疗的目标为更高的Hb浓度>10-11 g/dl(>100-110 g/l)，事件和血管通路血栓形成可能会增加，因此可能超过潜在的益处。该建议试图平衡以下方面的好处。ESA针对其潜在危害进行治疗。

**建议3.2:2:**在未接受透析的CKD患者中，包括肾移植受者和儿童，开始ESA治疗的Hb浓度的选择应考虑贫血症状的存在、较高Hb浓度的潜在益处以及红细胞输注或ESA治疗的潜在危害(2D)。

该建议对平衡中风、其他MACE结局和高血压风险增加与生活质量适度改善和减少红细胞输注需求的潜在益处具有很高的价值，当ESA治疗使用较高与较低的Hb阈值和目标时。ESA启动时的Hb浓度应该是

个体化, 对于大多数人来说, 应该是 8.5–10.0 g/dl (85–100 g/l)。对于患有心血管疾病、血栓栓塞性疾病和恶性肿瘤的人(尤其是在预期治疗结果是治愈的情况下患有活动性恶性肿瘤)应讨论 ESA 治疗的风险与益处, 并考虑降低 Hb 阈值或避免 ESA。对于儿童、肾移植候选者以及那些患有贫血症状的人, 可以考虑较高的 Hb 阈值。

#### 关键信息

**利弊平衡。**对未接受透析的 CKD 患者进行 ESA 治疗的随机对照试验并未显示较高与较低 Hb 目标的生存获益或心血管结局改善(补充表 S37-S39)。当使用 ESA 以达到较高与较低 Hb 水平时(13.5 g/dl 与 13.5 g/dl 相比), 未接受透析的贫血和 CKD 患者发生死亡或严重心血管事件的复合风险更高。11.3 克/天 [135 克/升 vs. 113 g/l]), 但生活质量没有增量改善。对于未接受 ESA 透析以达到 Hb 目标的糖尿病和 CKD 患者, 卒中的风险(预先指定为次要结局)显著较高<sup>41, 246, 247 247</sup>

与接受安慰剂治疗和 Hb <9.0 g/dl (<90 g/l) 时进行的救援 ESA 相比, 分别为 13.0 g/dl (130 g/l)。1 项研究报告了癌症相关事件, 其中与较高 Hb 相比, 难治/复发为 1.08(95% CI:0.85–1.36)<sup>41</sup>

目标与较低的目标, 在一项报告恶性肿瘤的研究中, 当将较高的 Hb 目标与较低的目标进行比较时, 难治/复发为 1.00(95% CI:0.25–3.97)。ERT 的系统评价还得出结论, ESA 的临床试验有证据表明, 较高的血红蛋白目标会改善功能状态, 但对生活质量影响很小或没有影响, 并且与高血压风险增加相关(补充表 S37-S39)。最后, 在比较特定 Hb 目标的临床试验中, 具有较高 Hb 目标的 ESA 方案与较低的红细胞输注风险相关。<sup>41, 248–251 41, 246, 2 49–255 41, 246, 249–251</sup>

在工作组的判断中, 考虑到专门针对 KTR 进行的试验很少, 将未接受透析的 CKD 患者的研究结果推断为 KTR 是合理的。

尚无随机对照试验调查 ESA 治疗对未接受透析的 CKD 儿童死亡率或 MACE 的影响(补充表 S42 和 S43)。观察数据表明, 开始透析时 Hb <10.0 g/dl (<100 g/l) 的儿童心血管和全因疾病的风险较高

住院次数多于 Hb 在 10.0–12.0 g/dl (100–120 g/l) 之间的患者。我们建议在决定何时开始儿童 ESA 治疗时考虑这些数据以及患者症状、生活质量、生长发育以及限制红细胞输注的醛过敏的必要性。<sup>256</sup>

**证据的确定性。**比较使用 ESA 在未接受透析的 CKD 成人中达到较高 Hb 目标与较低 Hb 目标的证据的总体确定性非常高

低(补充表 S37-S39)。人们对偏见风险表示严重担忧, 对不一致表示严重担忧, 对不精确表示严重至非常严重担忧。死亡率和急性冠状动脉综合症的证据确定性较低, 生活质量和功能状态的证据确定性中等。没有研究报告血栓栓塞或全因住院。

在未接受透析的 CKD 成人中, 比较 ESA 与安慰剂的证据的总体确定性非常低(补充表 S40 和 S41)。人们对血栓栓塞的偏倚风险存在严重担忧, 对死亡率和严重不良事件的偏倚风险存在非常严重的担忧, 以及对精度的严重担忧。没有研究报告心血管事件总数、血管通路血栓形成和全因住院治疗。

**价值观和偏好。**在该人群中选择开始 ESA 的血红蛋白浓度必须平衡中风、其他 MACE 结果和恶化高血压等至关重要的潜在风险与较少输注红细胞以及临床上适度改善生活质量的潜在益处。对于年轻人、心血管风险较低的人以及正在考虑进行肾移植的人群, 考虑到红细胞输注发生变应性的风险, 可以考虑使用较高的 Hb 阈值来开始 ESA 治疗。贫血相关症状负担较高的人可能更倾向于在相对较高的 Hb 浓度下开始 ESA。相反, 对于有心血管事件或血栓栓塞病史或主要风险的患者以及患有活动性恶性肿瘤的患者(尤其是当治疗期望是治愈时), ESA 可以在较低的 Hb 阈值下开始(或完全避免)。

**资源使用和成本。**如果在较高的 Hb 水平下开始 ESA, ESA 相关的成本和资源利用, 包括管理不良心血管事件(例如中风)的成本, 可能会更高。然而, 对于某些人来说, 如果在较低的 Hb 浓度下启动 ESA, 红细胞输注和相关医疗资源利用的成本也可能更高。

**实施的考虑因素。**在开始治疗之前, 患有贫血和 CKD 的人应了解与 ESA 相关的风险和益处。如果选择较低的 Hb 阈值来启动 ESA, 则可能需要更频繁地监测 Hb。应定期监测接受 ESA 治疗或 ESA 剂量发生变化时患者的 Hb 水平和血压。

#### 理由

对于未接受透析的 CKD 患者, 开始 ESA 治疗的 Hb 浓度应个体化, 以平衡有贫血相关症状的患者 ESA 治疗的潜在生活质量益处与高危人群中卒中和其他 MACE 结局的潜在危害。对于年轻人和考虑进行肾移植的人, 应考虑与在较低 Hb 浓度下开始 ESA 相关的红细胞输注风险增加。

### 3.3 ESA 维持治疗

**建议 3.3.1:**对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 成人, 我们建议将 Hb 水平目标降至 11.5 g/dl (115 g/l) 以下 (1D)。

该建议对于避免中风和血栓栓塞事件的关键重要风险以及在随机对照试验中使用 ESA 以目标或达到 Hb 11.5 g/dl (115 g/l) 时报告的高血压的重要风险具有很高的价值。

#### 关键信息

**利弊平衡。**尽管 ERT 的系统评价没有发现未接受 ESA 治疗以目标高血红蛋白与低血红蛋白的 CKD 患者的死亡率存在差异, 但在个别试验中报告了几个不良事件和/或不良复合结局(补充表 S37-S39)。在一项针对 1432 名未接受透析的贫血和 CKD 患者的研究中, 死亡、非致命性心肌梗死或充血性心力衰竭住院的主要复合终点风险较高, 与接受以 13.5 g/dl (135 g/l) 为目标的  $\alpha$  促红细胞生成素治疗的患者相比, 接受以 11.3 g/dl (113 g/l) 为目标的  $\alpha$  促红细胞生成素治疗的患者相比, 生活质量没有增加改善。重要的是, 尽管高 Hb 组的 Hb 目标为 13.5 g/dl (135 g/l), 但试验中仅实现了 12.6 g/dl (126 g/l) 的平均 Hb。在另一项随机对照试验中, 603 名未接受透析的 CKD 参与者被随机分配至 13.0-15.0 g/dl (130-150 g/l) 的血红蛋白目标, 与目标 10.5-11.5 g/dl (105-115 g/l) 相比, 主要复合心血管终点没有差异(补充表 S37-S39)。尽管随机分配至较高 Hb 目标人群的总体健康和身体功能有所改善, 但高血压仍会发作<sup>247, 41, 247, 246</sup>在较高 Hb 目标组中更为普遍。<sup>246</sup>

最后, 在一项针对 4038 名患有贫血、未接受透析的 CKD 和糖尿病的研究中, 参与者被随机分配接受 ESA 以达到血红蛋白 13.0 g/dl (130 g/l) 或安慰剂, 当血红蛋白 < 9.0 g/dl (< 90 g/l) 时进行救援 ESA (补充表 S40 和 S41)。虽然有区别

没有观察到死亡或心血管事件的主要复合结局, 与安慰剂相比, 随机接受 ESA 的患者发生致命或非致命中风的风险更高。与安慰剂组相比, ESA 组的人确实接受了更少的红细胞输注, 并且患者报告的疲劳也有所改善, 但这种生活质量改善并不被认为具有临床意义<sup>41</sup>

(生活质量评分增加 < 5 分)。<sup>41</sup>

描述 ESA 的好处和风险的数据较少

为 CKD G5D 患者实现不同的 Hb 目标。ERT 的系统评价得出的结论是, 当比较相同的 ESA 以达到 CKD G5D 患者的具体 Hb 目标时, 较高的 Hb 目标与较低的 Hb 目标对死亡率具有相似的影响, 并且也具有

对生活质量、功能状态和红细胞输注率有类似的影响(补充表 S34 和 S35)。然而, 1233 名患有 CKD G5HD 和充血性心力衰竭或缺血性心脏病的参与者中最大的随机对照试验确实显示高血红蛋白组(14.0 g/dl [140 g/l]) 的死亡率、非致命性心肌梗死和血管通路血栓的发生率高于低血红蛋白组(10.0 g/dl [100 g/l]), 尽管高血红蛋白组的红细胞输注数量较少, 并且有较高的身体机能的报道。<sup>245</sup>

对于接受维持性 PD 的 CKD G5D 患者, 没有随机对照试验比较 ESA 达到特定 Hb 目标, 或将 ESA 与安慰剂或常规护理进行关键或重要结果的比较。在工作组的判断中, 将对 CKD G5HD 和未接受透析的 CKD 患者的研究结果推断为 CKD G5PD 患者是合理的。

KTR 中 Hb 目标以及 ESA 治疗的风险和益处的证据很少。因此, 在工作组的判断中, 将对患有贫血和 CKD 且未接受透析且未进行肾移植的患者的研究结果推断为患有贫血的 KTR 是合理的。

**证据的确定性。**比较使用 ESA 维持较高 Hb 目标与未接受血液透析的 CKD 成人维持较低 Hb 目标的证据的总体确定性非常低(补充表 S37-S39)。总心血管事件、中风、心力衰竭、MACE、血管通路血栓形成和严重不良事件的证据确定性非常低。人们对偏见风险表示严重担忧, 对不一致表示严重担忧, 对不精确表示严重至非常严重担忧。死亡率和急性冠状动脉综合征的证据确定性较低, 生活质量和功能状态的证据确定性中等。没有研究报告血栓栓塞或全因住院。

**价值观和偏好。**在工作组的判断中, 考虑到风险的数据, 如中风和其他心血管事件的风险增加, 工作组认为这对贫血和 CKD 患者至关重要, 大多数知情的贫血和 CKD 患者不接受透析或 CKD G5D 患者将选择不接受 ESA 以维持 Hb 11.5 g/dl (115 g/l)。尽管生活质量也被认为对未接受透析或 CKD G5D 的贫血和 CKD 患者很重要, 但工作组决定, 与生活质量的适度改善相比, 大多数(如果不是全部)人会重视避免与较高血红蛋白水平相关的潜在关键风险。

**资源使用和成本。**维持较高的血红蛋白水平会导致较高的医疗费用, 与 ESA、ESA 管理以及中风和其他不良心血管事件住院费用相关, 而不会通过避免艰难的临床结果实现潜在的成本节省。

**实施的考虑因素。**该建议适用于患有 CKD G5D 或 CKD 且未接受透析且未接受肾移植的男女和所有种族的成年人。

理由

通过 ESA 治疗将 Hb 维持在 11.5 g/dl (115 g/l) 以上并不能改善贫血和 CKD G5D 或未接受透析的 CKD 患者的生存率, 并且可能导致中风等不良心血管结局。当 Hb 水平维持在 11.5 g/dl (115 g/l) 以上时, 生活质量进一步改善的潜力尚不确定, 并且在一些试验中, 不被认为具有临床意义。该建议试图平衡 ESA 治疗以维持较高 Hb 目标的益处与其危害。

实践点3.3:1:对于患有贫血和CKD的成人和儿童, ESA 维持治疗的Hb目标的选择应个体化, 考虑潜在的益处(例如, 生活质量的改善、入学/成绩以及避免红细胞输注)和潜在的危害。

由于ESA治疗的最佳Hb治疗目标可能因个体的潜在益处和危害的平衡而有所不同, 因此工作组选择提供关于何时开始ESA(建议3.2.1和3.2.2)以及维持治疗的Hb上限(建议3.3-1)的指导。一般来说, Hb 水平应维持在达到并维持治疗目标的最低目标水平(即降低输血风险)。对于患有贫血和 CKD 的儿童, 尚无随机对照试验检查 ESA 给药对死亡率或心血管事件的影响。因此, 对该亚组中 Hb 目标的任何建议都必须依赖于成人中获得的结果

患有 CKD 以及儿科环境中的临床经验。观察数据表明, Hb 浓度 >12.0 g/dl (>120 g/l) 与全因死亡率或心血管相关住院率增加无关

高清儿童。其他涉及接受 PD 的儿童队列研究发现, Hb 浓度与患者生存率之间存在正相关, 但随着 ESA 剂量的增加, 生存率降低。然而, 鉴于观察性研究数据与成人随机对照试验的数据存在差异, 建议谨慎行事。成人的数据可能不适用于儿童, 因为发育和心理因素、心血管事件的风险较低, 以及避免醛中毒以促进肾移植的潜在重要性更大。由于这些原因, 工作组无法确定儿童最佳维持 Hb 目标, 并建议临床医生考虑推荐成人上限目标的基本原理<sup>256 257</sup>

11.5 g/dl (115 g/l) 以及针对 CKD 儿童及其临床优先事项、个人和家庭价值观和偏好的个体化。

### 3.4 ESA 剂量、给药途径、给药和监测频率

#### 3.4.1 ESA 剂量

实践要点 3.4.1.1:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者, 应根据患者的 Hb 浓度、体重和临床情况确定初始 ESA 剂量(表 7)。

表 7 | ESA 的剂量

ESA初始	剂量	剂量调整 <sup>a</sup>
表皮素 $\alpha$ 和 $\beta$	未接受透析的 CKD:每周一次或两次 w50 U/kg (有些使用最多 100 U/kg, 每 2 周一次) (也可以以单位计算逐渐增加到方便的剂量, 例如 4000 或 10, 000 U, 每周使用一次或两次较低的剂量范围, 每 2 周使用较高的剂量范围) CKD G5D:50–100 U/kg, 每周 3 次(可轮换至单位中的方	未接受透析的 CKD:增加或减少剂量和/或根据需要给药频率(一般每周不超过一次) CKD G5D:如果 Hb 升高, 则增加剂量 25 U/kg/剂量 <4 周后 1.0 g/dl (<10 g/l)。将剂量减少 10- 如果 4 周内 Hb 升高 >2 g/dl (>20 g/l), 则将剂量减少 25%
促红细胞生成素仿制品	产品名称和剂量因地区而异(请参阅单独的产品信息)	
达贝泊汀	未接受透析的 CKD:每周 0.45 mg/kg 或 40–100 mg 每 2 周一次 CKD G5D:每周 0.45 mg/kg 或每 2 周 0.75 mg/kg(五月初形至方便剂量:25、40、60、100、150 或 200 mg;300 和 500 mg 也有)	未接受透析的 CKD:增加或减少剂量和/或根据需要给药频率(一般每周不超过一次) CKD G5D:4 周后 Hb 升高 <1.0 g/dl (<10 g/l) 时, 将剂量增加 25%。如果 Hb 在 4 周内升高 >2 g/dl (>20 g/l), 则将剂量减少 25%
甲基聚乙二醇-表皮素 $\beta$	未接受透析的 CKD:每人 0.6 mg/kg 或 50-120 mg 2 周, 或每月 1.5 mg/kg 或 120–200 mg/kg CKD G5D:每 2 周 0.6 mg/kg(可轮换至方便剂量)	未接受透析的 CKD:增加或减少剂量和/或根据需要给药频率(一般不超过每 2 周一次) CKD G5D:如果 Hb 升高, 则增加剂量 30-50 mg/剂量 <4 周内 1.0 g/dl (<10 g/l)。将剂量减少 30-50 m如果 4 周内 Hb 升高 >2 g/dl (>20 g/l), 则为 g/剂量

CKD, 慢性肾脏病;CKD G5D、CKD G5 接受透析;ESA, 红细胞生成刺激剂;Hb, 血红蛋白。

<sup>a</sup>有关 ESA 给药和转换的其他细节, 请参阅产品标签或透析设施协议。一般来说, 儿童采用基于体重的剂量。

实践点 3.4.1.2:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,避免频繁调整 ESA 剂量,超过每 4 周一次。例外是当治疗开始后 2-4 周内 Hb 增加 >1.0 g/dl (>10 g/l) 时,此时剂量应减少 25%-50%。

ESA 的初始治疗目标是每月将 Hb 浓度增加 1.0 g/dl (10 g/l),这与使用 ESA 治疗 CKD G5D 和未接受透析的 CKD 患者贫血的临床试验结果一致。Hb 浓度增加的初始速率为前 4 周为 0.7-2.5 g/dl (7-25 g/l)。然而,应避免 4 周内 Hb 升高 >2.0 g/dl (>20 g/l),以减少浓度超过 11.5 g/dl (115 g/l) 的可能性,这可能会增加高血压和/或中风的风险。<sup>41,247</sup>

实践点 3.4.1.3:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,以尽可能低的剂量施用 ESA,以达到并维持治疗目标。

对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,高剂量的 ESA 可能会导致中风和其他心血管事件的风险更高,而与较高的 Hb 目标相关。在减少心血管事件的阿拉内普治疗试验(TREAT)中,与安慰剂相比,使用达贝泊汀维持在 w13.0 g/dl (w130 g/l) 的血红蛋白水平(平均血红蛋白为 12.5 g/dl [120 g/l]) 的贫血和 CKD 患者中,这并没有降低 2 个主要复合结局的风险——死亡或心血管事件或死亡或肾脏事件——但与中风风险增加相关。另一项随机对照试验,即肾功能不全校正血红蛋白和结果(CHOIR)研究显示,在未接受透析的 CKD 患者中,主要复合结局死亡、心肌梗死,入院充血性心力衰竭,或卒中,其主要复合结局较高风险比<sup>41</sup>

13.5 克/分升(135 克/升)(实现平均 Hb:12.6 克/分升 [126 克/升])

与血红蛋白:11.3 克/分升 [113 克/升])。同样,在患有 CKD G5HD 和背景缺血性心脏病或心力衰竭的人群中,一项随机对照试验显示,与 10.0 g/dl (100 g/l) 相比,使用 ESA 治疗维持血红蛋白为 14.0 g/dl (140 g/l) 可能会增加不良事件(死亡或心肌梗死)的风险。尽管无事件生存率的差异未达到预先设定的统计显著性,但试验提前停止。这些研究的二次分析表明,较高剂量的 ESA 可能导致目标 Hb 较高的组的不良后果增加。<sup>247 245 258</sup>

### 3.4.2 ESA 给药路线

实践点 3.4.2.1:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD G5HD 成人和儿童,选择 ESA 给药途径(静脉注射与皮下)根据患者的偏好、当地实践和费用。

通过静脉注射给药时需要更高剂量的促红细胞生成素与皮下途径相比,这反过来又会增加成本。相比之下,静脉注射的剂量建议没有差异与皮下注射达贝泊汀阿尔法相比。然而,CKD G5HD 患者可能更喜欢静脉注射减少注射疼痛的方法。<sup>259-261</sup>

实践点 3.4.2.2:对于未接受透析的贫血和 CKD 成人和儿童、CKD G5PD 患者或接受 ESA 治疗的肾移植受者,通过皮下途径给予 ESA。

皮下给药避免了静脉注射的需要访问并允许在家进行自我管理。

### 3.4.3 ESA 的给药和监测频率

实践点 3.4.3.1:对于 CKD G5D 或未接受透析的 CKD 患者,根据患者偏好和 ESA 给药类型,个体化 ESA 给药频率(表 7)。

患者偏好和当地实践模式通常决定 ESA 的选择和 ESA 给药频率。

实践点 3.4.3.2:对于贫血和 CKD 患者,在开始 ESA 治疗或改变剂量后,每 2-4 周监测一次 Hb,并根据剂量调整尽量避免在此期间快速上升 >1.0 g/dl (>10 g/l)。为了避免血红蛋白快速下降,请考虑减少血红蛋白 ESA 剂量而不是维持 ESA 治疗,只要 Hb 不超过 11.5 g/dl (115 g/l)。

这一实践要点强调需要检测血红蛋白的快速上升,以防止超量射击血红蛋白目标,其中随机对照试验数据表明高血压和心血管事件等不良事件的风险增加。在 CHOIR 研究中,与 Hb 目标为 11.3 g/dl (113 g/l) 的参与者相比,随机分配至 13.5 g/dl (135 g/l) 的 CKD 患者(平均 Hb:12.6 g/dl [126 g/l]) 发生死亡和心血管事件的复合风险更高。在 TREAT 中,随机接受达贝泊汀维持 w13.0 g/dl (w130 g/l) 血红蛋白水平(实现中位血红蛋白:12.5 g/dl [120 g/l]) 的 CKD 患者中风的风险高于随机接受安慰剂的患者。<sup>41,247 247 41</sup>

练习点 3.4.3.3:对于贫血和 CKD 患者以及 ESA 治疗维持阶段,至少每 3 个月监测一次 Hb。

对于所有接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,需要持续监测 Hb,以避免 Hb 超出目标范围并识别 ESA 反应低下。建议最短频率为 1-3 个月,建议 CKD G5HD 患者进行更频繁的监测,其中试验数据表明 40%-50% 的人在 ESA 治疗的维持阶段需要调整剂量。<sup>9</sup>

实践点 3.4.3.4:对于接受 ESA 治疗的贫血和 CKD 患者,因急性中风、血管通路血栓形成或血栓栓塞事件住院期间暂停 ESA 是合理的。根据患者特征、血红蛋白水平以及对 ESA 治疗风险和益处的偏好,个体化考虑重新开始 ESA。

ESA 治疗的临床试验显示,中风、血管通路血栓形成和非致命性心肌梗死的风险增加。四分之一的中风幸存者会再次中风。此外,有这些事件病史的人发生血管通路血栓形成和未来血栓栓塞事件的风险也会增加。由于这些原因,有这些事件史的人应考虑暂停 ESA 治疗。ESA 治疗的重新开始应基于讨论益处和风险后的共同决策。<sup>41, 245 245</sup>

实践点 3.4.3.5:对于患有 CKD、贫血、活动性癌症或有癌症病史的患者,根据患者的偏好和预期结果,使用关于继续或停止 ESA 治疗的共同决策,特别是当癌症治疗旨在治愈时,目标 Hb 最大限度地减少输血需求。

研究表明,使用 ESA 治疗某些癌症的贫血可能会导致癌症进展和死亡增加。美国临床肿瘤学会/美国血液学会关于在成人癌症和贫血患者中使用 ESA 的临床实践指南建议,对于癌症治疗无效的化疗相关贫血患者,可以考虑使用 ESA 治疗<sup>262</sup>意向且 Hb 已降至 <10 g/dl (<100 g/l)。根据本指南,不应向<sup>263</sup>

大多数患有非化疗相关贫血的人,但患有低风险骨髓增生异常综合征的人除外。此外,Hb 可能会增加到避免红细胞输注所需的最低浓度。尽管本指南没有具体考虑使用 ESA 治疗有癌症病史或患有癌症的 CKD 患者的贫血

随后被诊断患有癌症,根据 TREAT 的事后分析需要谨慎。在 TREAT 中,患有贫血和 CKD 且未接受透析的患者

随机分配至 ESA 以达到 Hb 13.0 g/dl (130 g/l) 或安慰剂组,当 Hb <9.0 g/dl (<90 g/l) 时进行救援 ESA,在基线时有癌症病史的人群中,分配至达贝泊汀阿尔法 188 人中有 14 人死于癌症,而分配至安慰剂组 160 人中有 1 人死于癌症(对数秩检验 P 1/4 0.002)。<sup>41</sup>

### 3.5 HIF-PHI 治疗的开始和维持

实践点 3.5.1:对于贫血和 CKD 患者,包括 ESA 反应低下的患者,请勿将 ESA 和 HIF-PHI 联合使用。

尚无随机对照试验调查 ESA 与 HIF-PHI 联合使用的有效性或安全性。在一项针对 9 名被诊断为 ESA 低反应的 PD 患者的开放标签研究中,在继续 ESA 治疗中添加罗沙司他导致 6 名患者的 ESA 剂量减少。然而,工作组认为,联合使用 ESA 和 HIF-PHI 没有足够合理的理由来证明这种治疗方法的合理性。<sup>264</sup>

实践点 3.5.2:对于贫血和 CKD 患者,开始和维持 HIF-PHI 的 Hb 阈值尚不清楚,但使用与 ESA 治疗推荐或建议的相同 Hb 阈值是合理的(建议 3.2.1、3.2.2 和 3.3)。

HIF-PHI 的临床试验基于 ESA 治疗的既定 Hb 阈值/目标。迄今为止,尚未进行随机对照试验来确定 HIF-PHI 治疗的新阈值/目标。

实践点 3.5.3:对于贫血和 CKD 患者,按照推荐的起始剂量给药 HIF-PHI(表 8)。

表 8 |截至 2024 年 10 月批准上市的 HIF-PHI 概况

HIF-PHIa	治疗开始时的推荐剂量	每日最大剂量	剂量频率	药物代谢和转运
Daprodustat	未接受透析的 CKD:2–w4 mg(未接受 ESA), 4 毫克(从 ESA 改) CKD G5D: 日本, 4 mg;美国, 1–w4 mg(未使用 ES A), 4–12 mg(从 ESA 改用)	24毫克	每天	CYP2C8 <sup>265</sup>
德西杜塔	未接受透析的 CKD:100 mg(未接受 ESA)、100、125 或 150 mg(从 ESA 改用) CKD G5D:100 mg(未接受过 ESA)、100、125 或 150 mg (从 ESA 切换)	150毫克	3 times 每周	不是 CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 或 3A4 /5 的抑制剂 <sup>266</sup> 不是 CYP1A2 或 CYP3A4/5 的诱导剂 <sup>266</sup>
恩拉苏塔	未接受透析的 CKD 和 CKD G5PD:2 mg (未使用 ESA 并从 ESA 切换) CKD G5D:4 mg(未接受 ESA 并从 ESA 切换)	8毫	每天	CYP2C8、CYP2C9 或 CYP3A4 <sup>267</sup>
莫利司他	未接受透析的 CKD:25 mg(未接受 ESA)、25–w5 0 mg(从 ESA 改用) CKD G5D:75 mg(未接受 ESA 并改用 ESA)	200毫克	每天	UGT1A1 或 UGT1A9 <sup>268</sup>
Roxadustat CKD	未接受透析和 CKD G5D(未接受过 ESA):欧盟, 体重 <100 kg 时 70 mg, 体重 100 kg 时 100 mg; 日本, 50 mg 未接受透析的 CKD(从 ESA 改为):欧盟, 70–200 mg;日本, 70–100 mg	3.0毫克/公斤体 重	3次 每周	CYP2C8、UGT1A9、BCRP、OATP1B1、OAT1 或 OAT3 <sup>238</sup> CYP2C8、BCRP、OATP1B1 或 OAT32 38, 269 的抑制剂
Vadadustat 300 mg	(未接受 ESA 并从 ESA 改用)	600毫克	每天	UGT1A1、1A7、1A8、1A9、BCRP 和 OAT3 <sup>270</sup> CYP2C8(体外)、BCRP 或 OAT3 抑制剂以及 CYP P2B6 诱导剂(体外) <sup>270、271</sup>

BCRP, 乳腺癌耐药蛋白(三磷酸腺苷-结合转运蛋白家族成员);CKD, 慢性肾脏病;CKD G5D、CKD G5 接受透析;CKD G5HD, 慢性肾脏病G5接受血液透析;CKD G5P D, 慢性肾脏病G5接受腹膜透析;细胞色素P450酶, 细胞色素P450;ESA, 红细胞生成刺激剂;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂;OAT, 有机离子转运蛋白;UG T, 尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶。

a在特定患者群体中使用的批准因国家而异。

有关单个 HIF-PHI 与其他药物之间药物相互作用的更详细信息, 可以在监管机构发布的包装说明书和产品信息文件中找到。该表基于 2024 年初可用的信息;标签信息可能会随着时间的推移而变化。使用较低的起始剂量的任何 HIF-PHI 都是合理的。

实践点 3.5.4:对于贫血和 CKD 患者, 以所需的最低剂量施用 HIF-PHI, 以改善贫血引起的症状并避免红细胞输注(表 8)。

实践点 3.5.5:对于贫血和 CKD 患者, 请勿将 HIF-PHI 剂量增加到超过推荐的最大剂量。

这些实践要点考虑了基于作用机制, 较高的 HIF-PHI 剂量可能会导致不良事件的可能性。

### 3.6 HIF-PHI 监测

实践点 3.6.1:对于贫血和 CKD 患者, 在使用 HIF-PHI 时, 在开始或剂量调整后 2-4 周监测 Hb 水平, 随后在治疗期间每 4 周监测一次。

这个练习点是指努力降低超量 Hb 目标、较高剂量下不良靶向效应和不良事件的风险。理想的监测频率尚不确定, 但一项针对未接受透析的 CKD 患者的 vadadustat 研究, 例如, 要求在 1-8 周期间调整 12.5%–54.4% 的参与者剂量, 在 8-24 周期间调整 11.5%–38.5% 的参与者剂量, 每两周监测一次, 以增加或维持 Hb。随着这类新药获得更多经验, 这一实践点可能会发生变化。<sup>272</sup>

实践点 3.6.2:对于接受罗沙司他治疗的贫血和 CKD 患者, 建议在治疗的前 3 个月内以及随后根据临床指示定期监测甲状腺功能。

这似乎是罗沙司他的药物特异性效应, 而不是类别效应。日本中罗沙司他的上市后监测和中国中的回顾性队列研究报告了治疗期间的中枢性甲状腺功能减退症病例, 主要是在治疗的前 3 个月, 但也有后来的病例。在最早的病例中, 异常实验室检查结果在 2 周时变得明显。尽管详细的临床信息, 例如受影响患者的频率和人口统计数据, 是有限的, 但生化和晶体学测定表明<sup>273</sup>罗沙司他对甲状腺激素受体 b 具有亲和力影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈环。<sup>231、274</sup>

实践点 3.6.3 对于贫血和 CKD 患者, 如果未达到所需的红细胞生成反应, 则在 3-4 个月后停止 HIF-PHI。

影响 HIF-PHI 低反应的因素尚不清楚。在大多数 HIF-PHI 临床试验中, 无论是对未接受过 ESA 的患者还是从 ESA 转化为 HIF-PHI 的患者, Hb 在开始治疗后 12-16 周内均达到增加和稳定。由于关于 HIF-PHI 长期安全性的临床信息不足, 其他治疗选择, 例如 ESA, 可能是谨慎的

在对 HIF-PHI 的红细胞生成反应不足的情况下考虑。

实践点3.6.4:对于贫血和CKD患者,对于发生心血管事件(例如中风或心肌梗死)、血栓栓塞事件(例如深静脉血栓或肺栓塞)、血管通路血栓或新诊断癌症的患者,暂停HIF-PHI治疗。在讨论治疗风险和益处后,根据Hb水平以及患者特征和偏好,根据个体考虑重新开始HIF-PHI或开始ESA。

这一实践要点是基于有关HIF-PHI长期安全性的临床信息不足,HIF-PHI会增加心血管事件、血栓栓塞事件和恶性肿瘤的风险(表6)。

### 3.7 ESA 反应低下

实践点 3.7.1:对于患有贫血和 CKD G5D 或未接受透析且最初或随后出现 ESA 低反应性的 CKD 患者,如果可能的话,应确定并治疗 ESA 低反应性的根本原因。

CKD贫血患者对ESA的低反应性接受或未接受透析的CKD患者,尽管ESA剂量显著增加,但仍未达到目标Hb水平,或继续需要高剂量来维持目标,则被认为是ESA低反应者。ESA反应低下的人发生心血管事件、肾衰竭和死亡的风险增加。ESA反应低下<sup>258, 275–285</sup>

可以是急性或慢性(>4个月),并且是动态的、频繁的、短暂的,和难以治疗的。<sup>283, 286</sup>

患病率因地理区域而异,据最近的研究报道,范围为12.5%至30.3%。ESA反应低下的病因很复杂,涉及多种危险因素,但30%的病例无法确定明显的原因(表9)。<sup>278, 280, 287, 288 289</sup>

低反应性的定义因地理区域和指南中ESA阈值的数字值而异

表 9 | 对红细胞生成刺激剂反应低下的原因

• 缺铁
• 炎症(感染、透析导管使用和自身免疫性疾病)
• 甲状旁腺功能亢进
• 失血(胃肠道、透析程序和月经)
• 透析不足
• 恶性肿瘤
• 血液系统疾病(血红蛋白病、多发性骨髓瘤、溶血和抗体介导的纯红细胞再生障碍)
• 营养缺乏(铜、锌、叶酸、维生素 B12、肉碱和维生素 E)
• 药物(RAS 抑制)
• 无法解释(w30%)

GI, 胃肠道;RAS, 肾素-血管紧张素系统。

(表 10)。尽管基于临床经验,但这些定义并非源自评估患者预后与 ESA 反应相关的随机对照研究。

ESA 反应低下的最常见原因是炎症和缺铁。炎症通过细胞因子介导的骨髓、EPO 反应性和合成、铁限制(血清铁调素水平升高的结果)和其他机制抑制红细胞生成(图 9)。这些机制概念得到了临床研究的支持,临床研究表明,血清中炎症标志物(如Creactive蛋白和白细胞介素-6)以及铁调节肽铁调素水平升高与接受或未接受透析的患者ESA需求增加相关和/或预测。<sup>294 282, 295–302</sup>

最近的研究表明,30%的贫血和CKD患者无法确定ESA反应低下的原因。ESA低反应性也通常是短暂的,在没有缺铁、血红蛋白病、骨髓纤维化和其他血液疾病的情况下,未接受透析的CKD患者的持续ESA低反应性很少见。<sup>289 286</sup>

表 10 | ESA 低反应性的定义

ESA 低反应组织的定义	或学习
使用大于:的促红细胞生成素剂量未能达到目标 Hb 水平 <ul style="list-style-type: none"> <li>静脉注射EPO:450 IU/kg/周</li> <li>标准EPO:300 IU/kg/周</li> </ul>	NKF-KDOQI, 2001 <sup>290</sup>
在接受 >300 IU/kg/wk (20, 000 IU/wk) 的促红细胞生成素或 1.5 mg/kg 的达贝泊汀 α (100 mg/wk) 时未能达到目标 Hb 浓度, 或者持续需要如此高的剂量来维持目标	修订版 EBPG, ERA-EDTA, 2004 年 <sup>291</sup>
最初的 ESA 反应低下: <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在接受适当的基于体重的剂量 ESA 治疗的第一个月后 Hb 浓度较基线没有增加</li> <li>对于 ESA 反应低下的患者, 避免 ESA 剂量重复增加超过初始体重剂量的一倍</li> </ul> 随后的 ESA 反应低下: <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在使用稳定剂量的 ESA 治疗后, 他们需要将 ESA 剂量增加 2 次, 超过其稳定剂量的 50%, 以保持稳定的 Hb 浓度, 则将人们归类为获得性 ESA 低反应性</li> <li>对于获得性 ESA 反应低下的人, 避免 ESA 剂量重复增加, 超过其稳定时的剂量的一倍</li> </ul>	KDIGO, 2012 <sup>157</sup>
体重调整 ESA 阻力指数(每周 ESA 剂量/[体重 Hb])> 15.4 IU/kg g/dl(四分位数 IV) <sup>a</sup>	RISCAVID 研究, 2011 <sup>282</sup>
使用大于:的促红细胞生成素剂量未能达到目标 Hb 水平 <ul style="list-style-type: none"> <li>静脉注射EPO 450 IU/kg/周</li> <li>标准EPO:300 IU/kg/周</li> <li>达贝泊汀剂量 &gt;1.5 mg/kg/周</li> </ul>	英国肾脏协会(以前的肾脏协会), 2017 年 2020, 2025 <sup>292</sup>
未能达到 Hb 目标: <ul style="list-style-type: none"> <li>接受 HD 的人:尽管每剂静脉注射 3000 IUHuEPO 每周 3 次(9000 IU/周)或 60 mg/周静脉注射达贝泊汀阿 尔法每周一次</li> <li>接受 PD 的人:尽管每剂皮下注射 6000 IUHuEPO 每周一次(6000 IU/周)或 60 mg/周静脉注射达贝泊汀阿 尔法每周一次</li> <li>未接受透析的 CKD 患者:尽管每剂 sc 为 6000 IUHuEPO 每周一次(6000 IU/周)</li> </ul>	日本透析治疗学会, 2017 <sup>293</sup>

CKD, 慢性肾脏病;EBPG, 欧洲最佳实践指南;EPO, 促红细胞生成素;ERA-EDTA, 欧洲肾脏协会-欧洲透析和移植协会;ESA, 红细胞生成刺激剂;Hb, 血红蛋白;HD, 血液透析;IU, 国际单位;静脉注射, 静脉注射;KDIGO, 肾脏疾病:改善全球成果;KDOQI, 肾脏疾病结果质量倡议;NKF, 国家肾脏基金会;PD, 腹膜透析;rHuEPO, 重组人促红细胞生成素;RISCAVID, R ISchio Cardiovascolare 为所有腹膜透析区域患者提供;SC, 皮下。

aESA 阈值在不同研究之间有所不同。

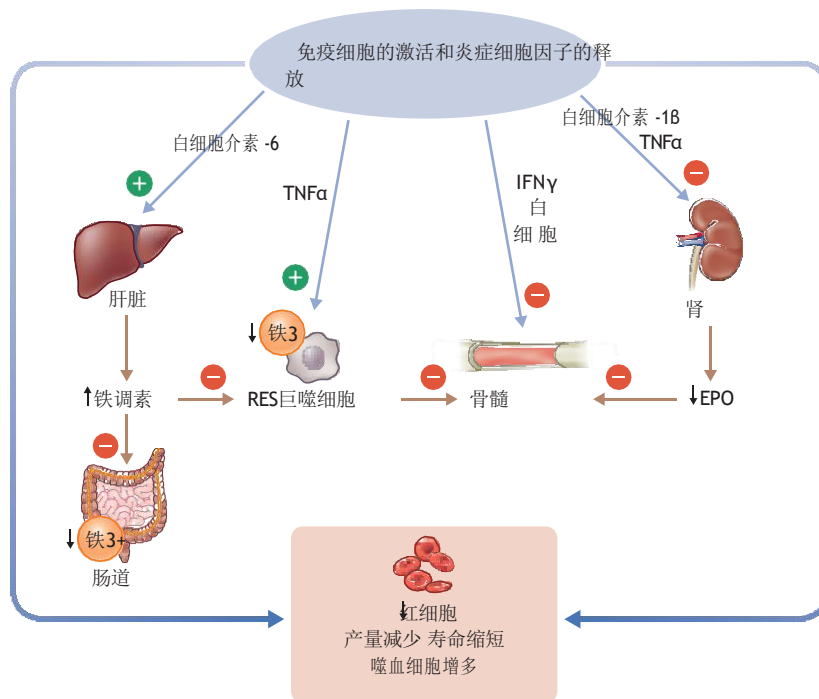


图9 |炎症性贫血的病理生理机制。炎症期间, 活化的免疫细胞通过多种病理生理机制释放降低血红蛋白水平的细胞因子:肝脏产生铁调素增加, 阻止铁(Fep)从巨噬细胞排出并抑制膳食铁吸收, 导致储存铁被隔离;肾脏释放的促红细胞生成素 (EPO) 受到抑制, 从而减少骨髓的促红细胞生成刺激;同时骨髓红系增殖直接受到抑制;网状内皮系统(RES)巨噬细胞对红细胞(RBC)的噬血作用增加, 导致进一步<sup>3</sup>红细胞损失。干扰素, 干扰素;白细胞介素, 白细胞介素;肿瘤坏死因子, 肿瘤坏死因子。经 Raichoudhury 和 Spinowitz 许可复制。<sup>294</sup>

实践点 3.7.2:对于患有 CKD、贫血和 ESA 反应低下的患者，如果希望提高 Hb 以避免输血或改善贫血引起的症状，可以在讨论潜在风险和益处后考虑 HIF-PHI 试验疗程(图 10)。

HIF-PHI 对 ESA 反应低下患者的安全性和益处尚未确定;很少(如果有的话)数据支持它们的使用。ESA 反应低下的人发生心血管事件、肾衰竭和死亡的风险增加。鉴于全球大型心血管安全试验中提出的心血管安全问题，CKD 和 ESA 反应低下患者使用 HIF-PHI 可能会进一步增加其先前存在的严重心血管事件风险。<sup>258, 275-285 231</sup>

实践点 3.7.3:对于贫血和 CKD 患者，如果决定使用 HIF-PHI 治疗 ESA 低反应性，则使用减轻贫血相关症状或降低需要红细胞输注风险的最低剂量。

一些研究探讨了 HIF-PHI 对贫血、CKD G5D 和 ESA 低反应性患者 Hb 水平的影响;没有人有意义地检查其他重要的临床或以患者为中心的结果;而且都是非常短期的。一些(但不是全部)此类人通过 HIF-PHI 治疗后 Hb 水平会增加，但许多人未能达到预期的 Hb 目标。此外，所需的 HIF-PHI 剂量往往高于临床试验中使用的平均剂量。在没有证据表明治疗的情况下<sup>264, 303, 304</sup>

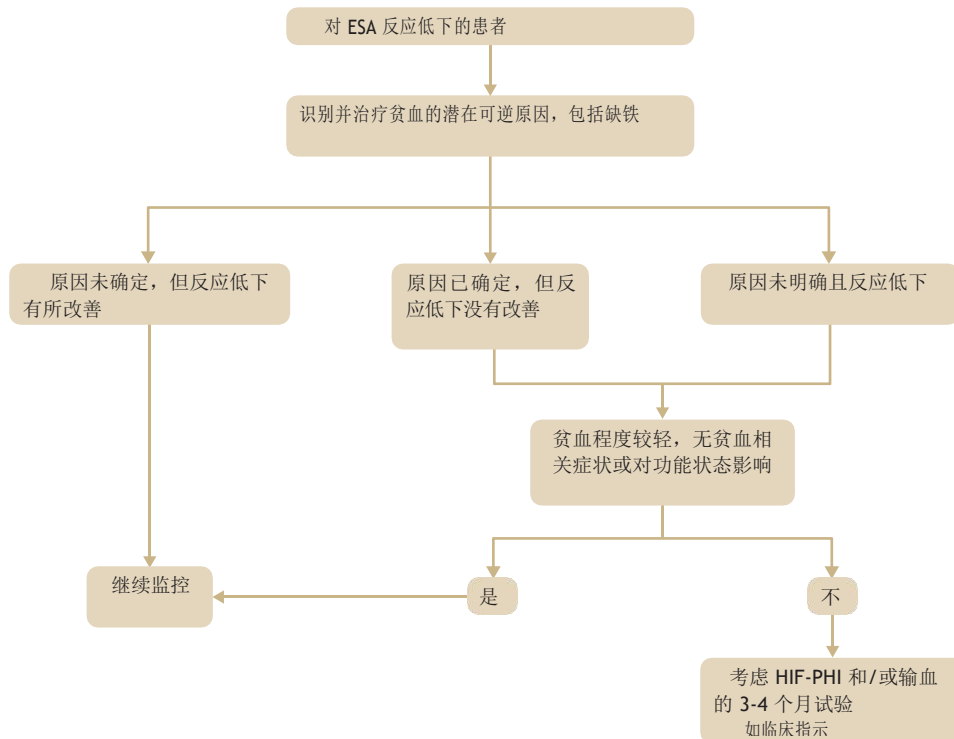


图 10 | 持续红细胞生成刺激剂 (ESA) 低反应性的治疗算法。有关低反应性的定义，请参阅表 10。有关慢性肾病贫血的潜在可逆原因，请参阅图 8。HIF-PHI，缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂。

改善临床相关结果，并且由于该患者群体中HIF-PHI治疗风险的数据有限，因此应使用尽可能低的剂量来缓解贫血引起的症状和/或达到可能减少红细胞输注需求的Hb水平，而不是使用HIF-PHI试图达到与ESA无反应的CKD G5D患者相同的Hb水平。

**实践点 3.7.4:**对于患有 CKD、贫血和 ESA 低反应性的患者，如果在开始 HIFPHI 后 3-4 个月仍未达到所需的红细胞生成反应，则停止治疗。

没有长期研究评估 ESA 反应低下患者使用 HIF-PHI 的风险和益处。在该人群中进行的现有研究中使用的 HIF-PHI 剂量往往高于在没有 ESA 低反应性的人的临床试验中通常使用的剂量。在缺乏证据表明HIF-PHI治疗对这些人除了Hb小幅增加之外能带来任何益处的情况下，并且考虑到此类治疗的风险的不确定性，如果Hb没有明显增加，则使用尽可能最低的HIF-PHI剂量，并在4个月后停止治疗似乎是谨慎的。正如实践点 3.7.3 中指出的，即使在 ESA 低反应和 CKD G5D 患者中，HIF-PHI 会导致 Hb 增加，许多人也未达到 ESA 给药所需的目标 Hb 水平(图 10)。

**实践点 3.7.5:**对于未接受透析的贫血和 CKD 患者或患有活动性恶性肿瘤、近期心血管事件或近期血管血栓形成的 CKD G5D 患者，请勿使用 HIF-PHI。

HIF-PHI 与死亡、心肌梗死、中风、静脉血栓栓塞和血管通路血栓形成的风险增加相关。理论上，它们可能会加剧或促进某些恶性肿瘤的生长。没有证据表明 HIF-PHI 对患有活动性恶性肿瘤的患者是安全的。由于这些原因，在这些临床情况下避免使用它们是谨慎的。

**实践点3.7.6:**对于疑似ESA相关纯红细胞再生障碍的患者，停止ESA，根据临床情况进行输血，并在考虑风险和益处后考虑转诊至血液科医生，使用免疫抑制药物，并根据患者的偏好使用HIF-PHI进行后续贫血治疗。

ESA 相关的纯红细胞再生障碍性贫血 (PRCA) 非常罕见，但对于尽管继续使用 ESA 但 Hb 水平突然下降、网织红细胞计数减少且白细胞和血小板计数正常的患者，应考虑。需要进行骨髓抽吸以显示严重的红细胞发育不全并存在中和性抗 EPO 抗体才能做出明确诊断。鉴于 ESA 停止后自发缓解很少见，大多数患者可以考虑给予免疫抑制治疗。对于随后的贫血治疗，可以考虑对选定的患者进行 HIF-PHI 替代治疗，随后密切监测 Hb、网织红细胞计数和抗 EPO 抗体水平。

#### 研究建议

- 进行随机对照试验，调查使用 ESA 达到特定 Hb 目标，或将 ESA 与安慰剂进行比较，以了解贫血和 CKD G5PD 患者的关键(全因死亡率和 MACE)和重要(生活质量、疲劳和血管通路血栓形成)结果。
- 进行随机对照试验，以调查使用 ESA 达到特定 Hb 目标，以实现贫血和 CKD G5D 和未接受透析的 CKD 儿童的关键(全因死亡率和 MACE)和重要(生活质量、疲劳和血管通路血栓形成)结果。
- 进行随机对照试验，以调查使用 ESA 来达到特定的 Hb 目标，以实现患有 CKD 和贫血的 KTR 的关键(全因死亡率和 MACE)和重要(生活质量、疲劳和血管通路血栓形成)结果。
- 研究 HIF-PHI 与 ESA 治疗对于患有贫血、CKD G5D 和 CKD 且未接受透析的成人和儿童的长期风险和益处。
- 检查 HIF-PHI 对 CKD G5D、未接受透析的 CKD 和 ESA 低反应性患者对关键(全因死亡率和 MACE)和重要(生活质量、疲劳和血管通路血栓形成)结果的影响。
- 评估 ESA 相关 PRCA 诊断和治疗的最好方法。

## 第 4 章:红细胞输注治疗慢性肾病患者贫血

红细胞输注是 CKD 患者贫血的一种治疗选择。红细胞输注和其他贫血疗法之间的选择取决于它们的相对益处和危害, 这些益处和危害因人而异。在本章中, 我们概述了 CKD 患者红细胞输注的优点和缺点, 包括特别关注那些是或可能成为 KTR 的人。

**实践点 4.1:**对于贫血和 CKD 患者, 将红细胞输注作为综合治疗策略的一部分, 在共同决策过程中仔细权衡风险和益处。

向贫血和慢性肾病患者输注红细胞的决定通常具有挑战性。医疗保健提供者必须根据具体情况仔细平衡潜在的益处和危害, 让贫血和慢性肾病患者及其家人参与共同的决策过程。虽然早期的一些指南旨在确定血红蛋白阈值, 但1988年美国国立卫生研究院围手术期红细胞输血共识会议提出, 血红蛋白水平不应成为决定输血的排他性依据。<sup>305</sup>

红细胞输注的主要好处是维持足够的携氧能力和改善贫血相关症状。下面进一步讨论危害。还必须根据其他贫血疗法(ESA 或 HIF-PHI)的益处和危害来考虑红细胞输注的益处和危害, 这些疗法在大多数情况下是红细胞输注的首选替代疗法。的<sup>306</sup>

ESA 和 HIF-PHI 的益处和危害将在第 3 章中详细讨论。好处包括改善贫血相关症状和减少输血需求。最重要的危害是中风、血栓栓塞事件以及癌症进展或复发的风险增加。当个体在红细胞输注和 ESA 或 HIF-PHI 之间做出选择时, 应考虑影响每种治疗利弊平衡的个人特征。例如, 中风病史和既往或当前癌症史使接受 ESA 治疗的个体发生这些并发症的绝对风险高得多。相反, 可能有资格接受肾移植的患者, 尤其是既往接受过肾移植的患者和经产妇, 醛中毒的风险最高。<sup>307-311</sup>

### 红细胞输注的潜在危害

红细胞输注的潜在危害很少见, 包括输血错误、感染、输血相关的急性肺损伤、输血相关的循环超负荷、溶血性输血反应、发热性非溶血性输血反应、铁超负荷(有慢性输血依赖性)、容量超负荷、柠檬酸盐毒性(导致代谢性碱中毒和低钙血症)、凝血障碍、醛中毒、过敏、体温过低、高钾血症和医疗错误。大多数潜在危害并不常见(图 11)。<sup>312,313</sup>

感染传播并不常见;由于感染人类免疫缺陷病毒或丙型肝炎病毒的风险

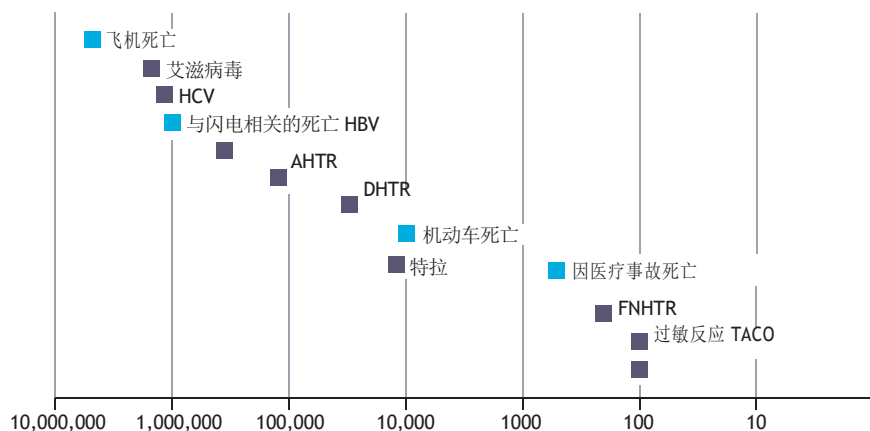


图 11 |红细胞输注的感染性和非感染性不良反应与其他无关风险相比。输血的不不良反应(黑框)显示为每输注红细胞单位, 但输血相关循环超负荷(TACO)除外, 该负荷为每次输血。对于无关风险(蓝色盒子), 飞机死亡的风险是每一次飞行, 闪电死亡的风险是每年, 机动车事故死亡的风险是每万人, 医疗错误死亡的风险是每入院一次。AHTR, 急性溶血性输血反应;DHTR, 迟发性溶血性输血反应;FNHTR, 发热性非溶血性输血反应;HBV, 乙型肝炎病毒;HCV, 丙型肝炎病毒;HIV, 人类免疫缺陷病毒;TRALI, 输血相关急性肺损伤。经 Carson 等人许可转载。红细胞输注的适应症和不良反应。《新英格兰医学杂志》2017;377:1261-1272。<sup>312</sup>

红细胞输注量<百万分之一。然而，如果某些其他病毒、寄生虫和细菌存在于供体血液中，则有可能被传播。值得注意的是，这种风险可能会

各国之间有所不同。然而，对 17, 104 名参与者数据进行的随机对照试验荟萃分析并未发现限制性输血策略与自由输血策略相比，所有感染(定义为脓毒症/菌血症、肺炎和伤口感染)的风险增加(相对风险:0.97;95% CI:0.88–1.07)。多次输血的人更容易发生免疫反应(包括过敏和溶血反应)。容量超负荷是 CKD 人群的一个问题，尤其是老年人、幼儿、心力衰竭患者和肾功能严重受损的患者。在因慢性贫血多次输血后，铁超负荷可能会成为长期关注的问题。每单位红细胞输送大约 200-250 毫克铁;当红细胞死亡后从输注的红细胞中的 Hb 代谢时，这种铁就会被释放。据推测，当铁的总剂量接近 15-20 g(75-100 U 红细胞中的铁量)时，含铁血黄素沉着症会导致器官损伤。红细胞储存过程中钾释放引起的高钾血症在大量输血的情况下可能具有临床意义，特别是对于残余肾功能较低的人和婴儿。<sup>314–317,318,319</sup>

对于红细胞输注普遍适用的 Hb 阈值尚未达成共识。医学评估应包括临床状况、肾移植资格、患者信念和偏好、费用以及替代疗法的可用性。作为决定输注红细胞的框架，我们下面讨论 2023 年血液与生物疗法促进协会(AABB)关于普通人群红细胞输注指南的建议。<sup>319a</sup>我们现在将强调，由于存在醛中毒风险，对于有资格进行肾移植或 KTR 的 CKD 患者，采取更限制性的方法的重要性。

实践第 4.2 点:对于有资格接受器官移植的贫血和 CKD 患者，尽可能避免红细胞输注，以尽量减少醛中毒的风险。

随着时间的推移，红细胞输注后致敏的风险可能会降低，至少部分原因是输血实践的变化以及使用更精确的方法来测量醛固酮增敏。

20 世纪 80 年代初，Opelz 等人检查了 737 名 CKD G5 HD 患者的致敏风险(图 12a 和 b)，其中 331 人接受了前瞻性随访(图 12c)。大约 90% 的红细胞输注是在以下情况下进行的<sup>320</sup>

“浓缩细胞”的形式和抗体通过淋巴细胞细胞毒性测试进行测量。总体而言，28% 的人前瞻性地开发了人类白细胞抗原(人类白细胞抗原)抗体。在最多 20 次输血后，18% 的产生人类白细胞抗原抗体的人对 10%–50% 的组产生了反应性，7% 的组对 50%–90% 的组产生了反应性小组，并且 <3% 对 >90% 的小组产生反应性(图 12c)。在男性中，90% 仍然“无反应”(抗体对该组的反应性<10%)，10% 对该组的 10%–50% 产生反应性(图 12c)。在相比之下，经过 10 次输血后，只有 60% 的女性是“无反应”，11% 的人表现出 10%–50% 的反应性，23% 的人

表现出 51%–90% 的反应性，并且表现出 6% >90% 反应性(图 12c)。这些数据表明，红细胞输注后人类白细胞抗原致敏的主要驱动因素是妊娠史和移植史。多胎妊娠的女性比未产妇发生人类白细胞抗原致敏的风险要高得多。

红细胞输注引起变应性的风险尚不清楚，但一般来说，总体缓解率在 2% 至 21% 之间。2010 年 USRDS 年度报告显示，红细胞输注引起醛中毒的风险很大;在接受输血的人中，有反应的 OR<sup>321–323</sup> 抗体 (PRA) 水平 >80% 为 2.38。先前研究的其他初步结论包括以下内容:<sup>307</sup>

(i) 洗涤的红细胞的免疫原性似乎并不比未洗涤的红细胞低;(ii) 供体特异性和人类白细胞抗原-DR 匹配的输血尚未证明致敏性持续降低;(iii) 在一些研究中，较多数量的红细胞输注与致敏风险增加相关，但在其他研究中则不然。<sup>320,322,324,325,326,320,327</sup>

Scornik 等人进行的系统评价确定了 1984 年至 2011 年 180 项符合条件的研究。研究结果表明，与未输血的 CKD 患者相比，接受移植前红细胞输注的 CKD 患者同种免疫明显更常见。此外，醛溶解的风险随着红细胞输注数量的增加而增加。<sup>328</sup>

对于有肾移植资格的贫血和 CKD 患者，也不建议进行放射性红细胞输注，也不建议接受阿仑单抗或抗胸腺细胞球蛋白诱导或移植排斥治疗的实体器官移植受者。这些患者发生输血相关移植物抗宿主病的风险被认为较低。虽然标准实践并不主张常规红细胞照射，但根据当地指南或具体临床情况，例外情况可能是合理的。<sup>329</sup>

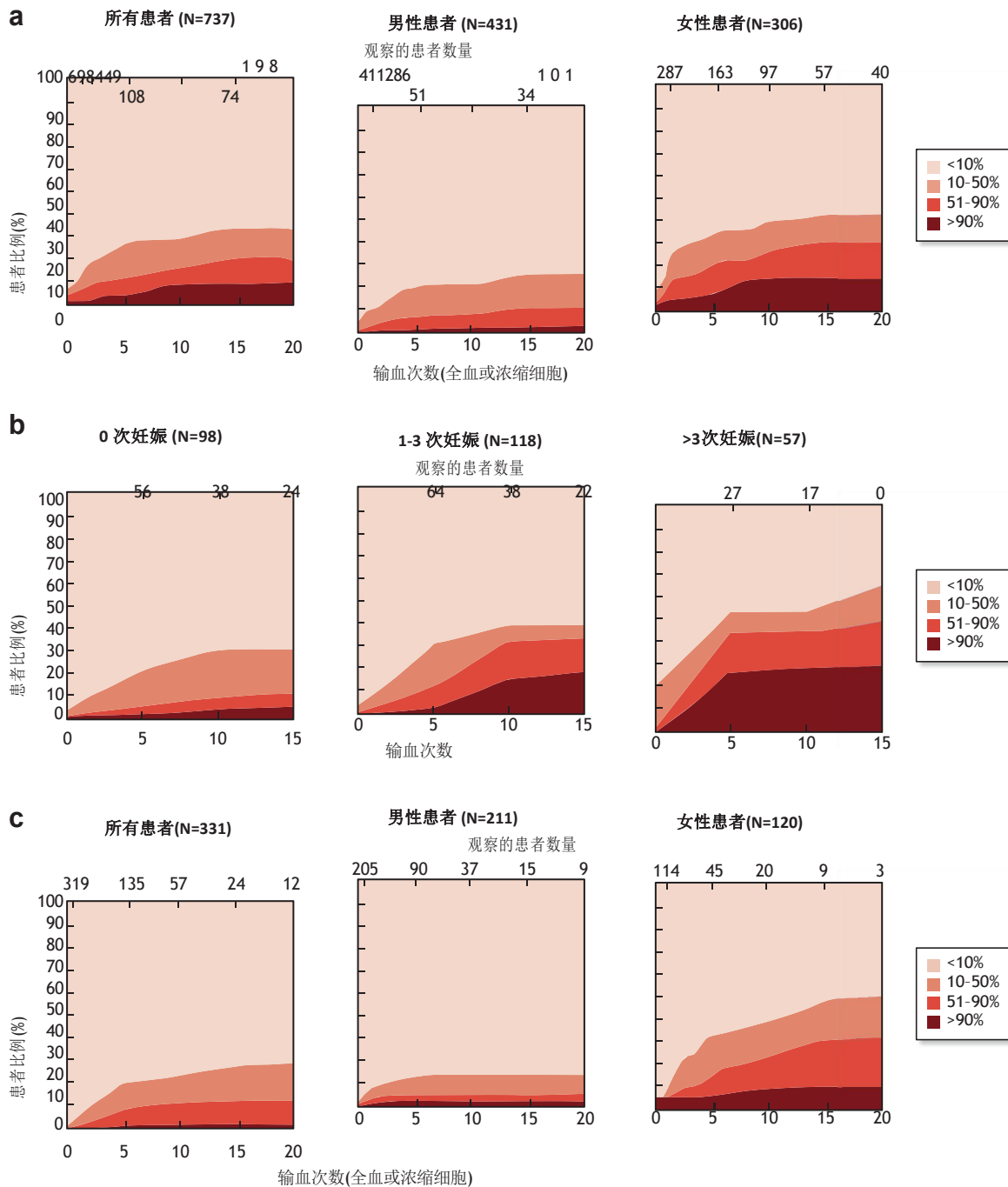


图 12 | 针对随机供体测试组的淋巴细胞毒性抗体反应性与红细胞输注数量相关。绘制了对 <10%、10%–50%、51%–90% 和 >90% 组捐献者的反应患者的分数。737 名患者全部接受慢性血液透析，等待首次肾移植。图表顶部显示了 2、5、10、15 和 20 次输血后的患者人数。(a) 男和女患者。(b) 女性患者按既往妊娠次数分开。(c) 在整个治疗过程中前瞻性研究的人群中的淋巴细胞毒性抗体。转载自 Opelz G、Graver B、Mickey 分子学反应 等人。潜在肾移植受者对输血的淋巴细胞毒性抗体反应。移植。1981;32:177–183.<sup>320</sup>

白细胞减少的红细胞输注对醛溶解的影响  
 许多国家和机构已经引入了通用储存前或储存后白细胞过滤。白细胞可能是红细胞输注许多不良后果的因素(如果不是原因)，包括免疫介导的影响、传染病传播和再灌注损伤。然而，血液制品中的白细胞减少

不会降低既往移植或未来潜在肾移植候选者的醛溶解风险。此外，在后白细胞耗竭时代，有证据表明，如果等待首次器官移植的男性患者之前接受过输血，与没有输血史的患者相比，他们患人类白细胞抗原抗体的风险增加了 4 倍。这一发现的一个可能原因是人类白细胞抗原的数量<sup>224, 330, 331 332</sup>

红细胞贡献的分子与白细胞相当。<sup>333</sup>

#### 醛溶解对移植时间和结果的影响

此前,与非醛固酮增敏相比,醛固酮增敏与较长的等待时间有关。2010年USRDS年度报告的数据表明,在美国,输血患者与未输血患者相比,移植中位等待时间有所增加(延长2个月)。此外,随着醛增敏水平的增加,移植等待时间也会增加(PRA水平为0%:1.86年;1%–9%:1.84年;10%–79%:2.09年;80%:2.88年)在那个时代。相比之下,2023年USRDS年度报告报告的3年概率几乎没有差异。<sup>328 307 334</sup>

PRA水平<80%的人接受移植(即,PRA水平<1%、1%–19%或20%–79%的患者之间没有差异)。事实上,3年的概率

PRA水平的人接受死者肾移植的费用大大增加了80%(PRA水平98%–100%的人接受移植的机会最高)。与PRA水平<80%的人相比,PRA水平为80%的人接受活体捐献者移植的可能性较低。

在接受移植的患者中,存在预先形成的人类白细胞抗原抗体与早期和晚期移植物丢失的风险增加相关。Scornik等人在一项系统评价中发现,醛固酮增敏与较高的移植物排斥率有关。较低比率的移植物生存比较具有非致敏作用。2010年USRDS年度报告的数据还表明,同种异体敏感人群的移植失败风险高于非同种异体敏感人群(风险比:PRA水平为80%,与PRA水平为0%相比,1.41)。如果没有供体特异性抗体(DSA),则知道计算出的PRA水平与移植后对同种异体移植物的免疫反应性关系较差,这可能很有用。大多数(但不是全部)

相关研究发现DSA的存在与更严重的移植物排斥和较低的移植物存活率相关。在对涉及1119名CKD患者的7项回顾性队列研究进行的系统评价中,DSA的存在使抗体介导的排斥反应的风险增加了一倍,并将移植失败的风险增加了76%。瑞士移植队列研究最近的一项研究证实,移植前DSA与抗体介导的风险显著增加相关。<sup>308, 309, 335, 336 328 307 337 328 338</sup>

排斥、移植物丢失和eGFR加速下降。<sup>339</sup>

在最近对2000年至2022年10项研究中的32,817名KTR进行的系统评价和荟萃分析中,肾移植后红细胞输注与较低的患者生存率显著相关(OR:6.00;95% CI:1.70–21.17),同种异体移植物丢失(OR:2.11;95% CI:1.69–2.64),拒绝(OR:1.42;95% CI:1.04–1.94),以及DSA的形成(OR:1.73;95% CI:1.24–2.41)。红细胞输注可以在术中、围手术期或术后进行,直至移植后1年。虽然有相当多<sup>340</sup>

由于研究之间的异质性,系统评价结果强调需要高质量的前瞻性证据来证明红细胞输注对移植结果的影响。

实践点 4.3:对于患有CKD和慢性贫血的人,请考虑红细胞输注的益处可能超过其危害

- ESA或HIF-PHI治疗无效(例如,患有血红蛋白病、骨髓失败或ESA或HIF-PHI耐药的患者)
- ESA或HIF-PHI治疗可能有害(例如,既往或当前患有恶性肿瘤或既往中风的患者)。

对于患有CKD和慢性贫血的患者,在ESA或HIF-PHI低反应状态下,如骨髓衰竭、血红蛋白病和ESA或HIF-PHI耐药,或ESA或HIF-PHI潜在风险大于益处的情况下,如当前或既往患有恶性肿瘤的患者,可以考虑输注红细胞。对于治疗类型来说,这一决定略有不同,因为ESA和HIF-PHI可用于避免输血,因此在出现输血需求之前。此外,输血的潜在危害(例如感染)的严重程度以及ESA和HIF-PHI的一些好处(例如避免输血)取决于输血阈值。如果该阈值较高(即保留输血直至症状严重或Hb达到非常低水平),则与输血相关的风险较低,ESA或HIF-PHI治疗避免输血的益处较小。

在2009年发表的TREAT中,4038名患有糖尿病、CKD G5和贫血(Hb#11.0 g/dl#110 g/l)的患者被随机分配至目标Hb 13 g/dl(130 g/l)的达贝泊汀α组,或当Hb低于9.0 g/dl(90 g/l)时的安慰剂“救援”达贝泊汀α组。在中位随访29个月的时间里,随机接受达贝泊汀阿尔法的2012名患者中有297名(15%)接受了红细胞输注,而分配至安慰剂的2026名患者中有496名(25%)接受了红细胞输注(风险比:0.56;95% CI:0.49–0.65;P<sup>41</sup><0.001)。在TREAT后和FDA警告后期间,红细胞输注的使用增加了14%和31%,分别与TREAT前时期相比。<sup>341</sup>

在2023年USRDS年度报告中,肾衰竭患者的平均Hb水平为9.4 g/dl(94 g<sup>334</sup>l),肾衰竭发病时Hb<9 g/dl(<90 g/l)的患者比例>30%。6名肾衰竭患者中,只有不到1人之前接受过ESA

尽管很大一部分CKD患者的Hb水平较低,但仍开始透析。Hb<9 g/dl(<90 g/l)的患者接受红细胞输注的可能性是Hb 9–10 g/dl(90–100 g/l)的患者的4倍。红细胞输注比ESA使用更常见

CKD G4的医疗保险受益人几乎与ESA在CKD G5患者中的使用一样常见。

上述发现强调,贫血在肾衰竭发生之前治疗不足,治疗不足可能会导致红细胞输注率高,进而产生负面后果,特别是对于符合条件的人

用于肾移植。黑种人人群的红细胞输注率高于其他种族群体，尤其是患有CKD G5的人群。这些数据强调了用铁和ESA或HIF-PHI充分治疗CKD贫血的必要性，并且仅在ESA或HIF-PHI反应低下的情况下或当ESA或HIF-PHI治疗的风险大于益处时才使用红细胞输注。

**实践第4.4点:**对于贫血和CKD患者，输血的决定基于贫血引起的症状和体征，而不是任意的Hb阈值。

在目前的实践中，CKD中的红细胞输注是作为Hb目标驱动的方法或在急性疾病期间进行的。加拿大一项涉及接受门诊透析的患者的研究表明，低Hb值是需要输注红细胞的原因(92%)，但只有4.5%的患者出现需要输注红细胞的严重贫血症状。在退伍军人管理局系统对接受透析的贫血患者决定输血的一项基于选择的调查中，绝对血红蛋白水平是最重要的考虑因素(29%)，其次是患者功能状态(16%)。然而，缺乏评估CKD和慢性贫血患者输血阈值的随机对照试验数据。值得注意的是，对普通人群急性情况下红细胞输注的荟萃分析未能显示出与更严格的输血策略(一般血红蛋白阈值为9-10 g/dl [90-100 g/l])相比，更宽松的输血策略(一般血红蛋白阈值为7-8 g/dl [70-80 g/l])的益处，如下所述。我们认识到，呼吸困难和疲劳等贫血相关症状是非特异性的，可能在不同人群的不同Hb水平下发生。因此，我们建议贫血相关体征和症状是决定何时进行红细胞输注的主要触发因素，而不是任意的Hb阈值。<sup>313 342 313, 343 318</sup>

**实践第4.5点:**对于患有CKD和急性贫血的人，当益处大于风险时，考虑输注红细胞，包括

- 当需要快速纠正贫血以稳定患者病情时(例如急性出血或不稳定的冠状动脉疾病)
- 当需要快速术前Hb校正时。

在某些紧急的临床情况下，可能需要输注红细胞以立即纠正贫血。这些包括急性严重出血以及由贫血引起或加剧的其他临床问题，例如急性心肌缺血。当需要紧急手术时，可能会输血

还可用于实现术前Hb的快速校正。在这种情况下，输血的Hb阈值是不确定的，特别是因为缺乏评估红细胞输血阈值的随机研究，特别是对于CKD患者。

Cochrane研究涉及48项随机对照试验，涉及来自不同临床环境的21,433人，结果表明，与自由输血策略(通常使用血红蛋白阈值为9-10 g/dl [90-100 g/l])相比，限制性输血策略(最常用的血红蛋白阈值为7.0-8.0 g/dl [70-80 g/l])将接受红细胞输血的比例降低至41%。重要的是，与自由输血策略相比，限制性红细胞输血策略不会影响30天死亡率、其他时间点的死亡率或发病率(即心脏事件、心肌梗死、中风、肺炎、血栓栓塞或感染)。这项Cochrane图书馆审查的结果也适用于CKD患者，因为没有一项单独的研究排除了CKD患者。事实上，其中一项研究专门包括CKD患者。<sup>318 344</sup>

2023年，AABB国际指南发布，使用建议评估、制定和评估分级(GRADE)方法评估随机对照试验系统评价的证据，管理利益冲突，并明确价值观和偏好。<sup>319a</sup>该阈值适用于所有人，并可以为临床医生提供何时考虑红细胞输注的指导。对于血流动力学稳定的成年住院患者(包括患有血液学和肿瘤学疾病的患者)，限制性当Hb<7 g/dl(<70 g/l)时可采用输血策略，<7.5 g/dl (<75 g/l)适用于接受心脏手术的患者，<8 g/dl (<80 g/l)适用于接受骨科手术或患有临床意义的心血管疾病的患者。我们

考虑这些阈值作为考虑红细胞输注的合理指导，但在输注CKD患者时也应考虑贫血引起的症状和体征。

总之，图13概述了关键的临床情况，可以指导有关CKD患者红细胞输注的决策以及潜在风险。在紧急临床情况下，应考虑输注红细胞，因为延迟纠正贫血可能会导致严重后果，包括即将发生的死亡风险。这些急性临床情况包括但不限于胃肠道严重急性出血、泌尿生殖系统疾病或其他原因引起的出血;不稳定型冠状动脉疾病;以及需要快速纠正Hb的术前情况。此外，还包括专门针对包括KTR在内的特殊慢性临床情况的流程图。

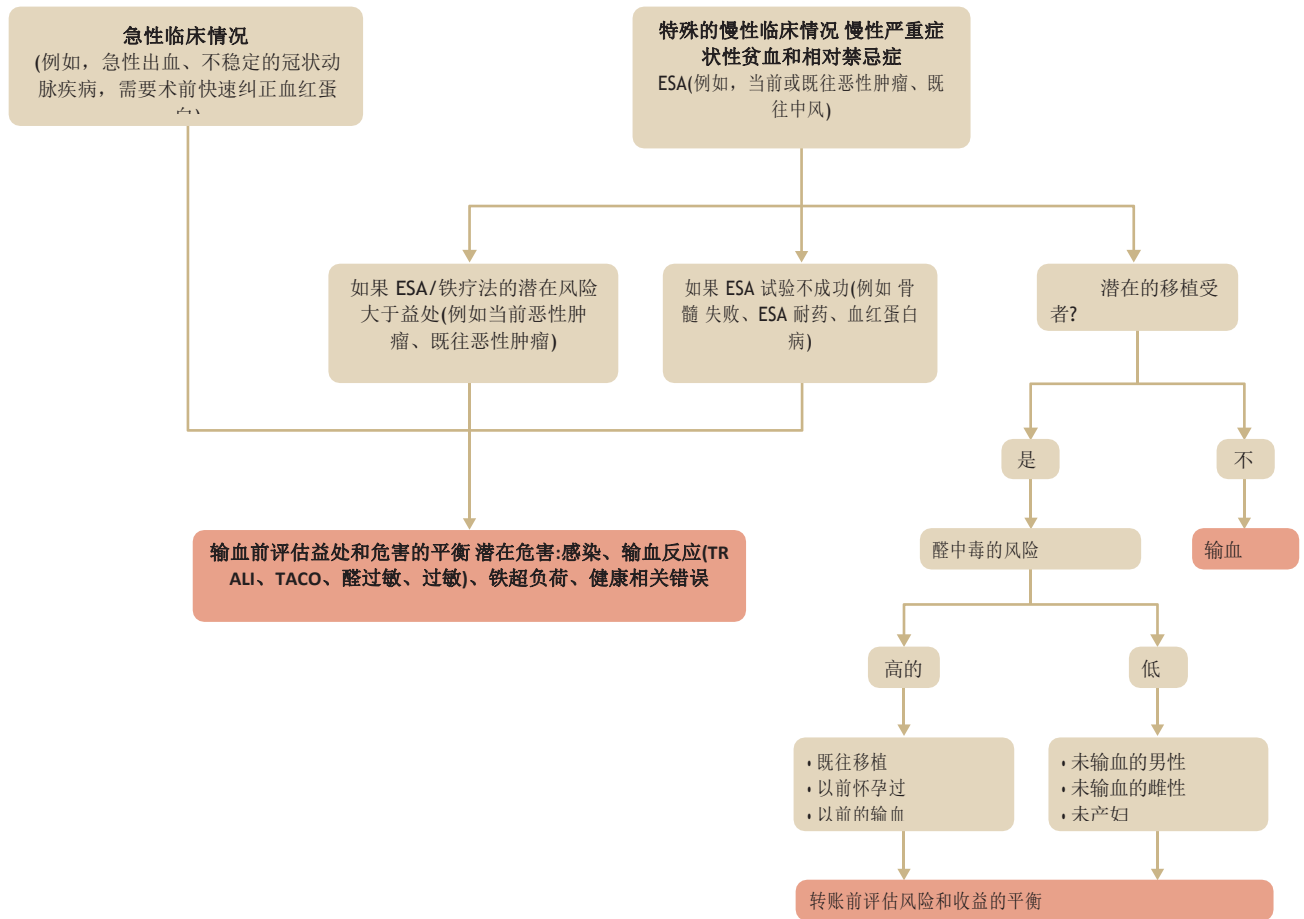


图 13 | 指导使用红细胞输注治疗慢性肾病患者贫血的算法。ESA, 红细胞生成刺激剂;Hb, 血红蛋白;TACO, 输血相关循环超负荷;TRALI, 输血相关急性肺损伤。

实践点 4.6: 考虑在个人、组织和公共卫生政策层面实施减少 CKD 患者红细胞输注的策略(表 11)。

我们在表 11 中提供了不同的策略来减少 CKD 患者红细胞输注的使用。

研究建议

关于使用红细胞输注作为贫血和 CKD 患者的主要干预措施的随机对照试验缺乏。鉴于进行此类试验的后勤困难, 这很可能

观察数据将继续在该治疗领域占主导地位。

未来的研究应包括以下内容:

- 收集关于 CKD 患者(尤其是接受透析的患者)使用红细胞输注的前瞻性观察数据, 包括输血的原因、未来肾移植的意图、接受肾移植的可能性以及移植结果。
- 对红细胞输注对人类白细胞抗原致敏水平影响的前瞻性观察评估。

表 11 | 减少 CKD 患者红细胞输注的策略

• 尽可能为住院患者选择侵入性较小的手术。
• 在医学上适当的情况下限制放血。
• 住院患者除非临床禁忌, 否则继续 ESA/HIF-PHI/铁治疗。
• 考虑使用 ESA/HIF-PHI/铁治疗的患者随时间变化的 Hb 趋势, 而不是绝对 Hb 值。
• 无症状慢性贫血患者避免输注红细胞。
• 根据临床情况个体化输血需求。
• 对于每个 CKD 患者, 红细胞输注的决定都基于该人是否是潜在的移植候选者。

CKD, 慢性肾脏病;ESA, 红细胞生成刺激剂;Hb, 血红蛋白;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂;红细胞, 红细胞。经 Brenner N, Kommalapati A, Ahsan M 等人许可改编。红细胞生成刺激剂时代美国慢性肾病的红细胞输注。J肾病。2022;33:267-275.<sup>313</sup>

- 研究不同城市、国家和大陆之间红细胞输注的不同做法，以评估哪些因素最容易导致 CKD 贫血治疗不佳，从而导致对红细胞输注的需求增加。
- 进一步研究红细胞储存的最佳持续时间以及红细胞输注引起的血栓形成。可以在随机试验中评估红细胞储存的最佳持续时间，以评估较长的储存是否对 KTR 提供临床益处。

# 指南制定的方法

## 目标

该项目的目的是更新 KDIGO 2012 慢性肾病贫血临床实践指南。指南制定方法如下所述。<sup>157</sup>

## 流程概述

本指南遵守指南制定的国际最佳实践(附录 B:补充表 S2 和 S3), 并根据研究和评估指南评估 II 报告清单进行报告。KDIGO 2026 CKD 贫血管理临床实践指南的制定过程如下:<sup>345, 346 347</sup>

- 任命工作组和 ERT 成员
- 最终制定指南制定方法
- 定义指南的范围
- 开发和注册系统评价协议
- 实施文献检索策略以确定指南的证据基础
- 根据预定义的纳入标准选择研究
- 对纳入的研究进行数据提取和偏倚风险评估
- 在适当的情况下进行证据综合, 包括荟萃分析
- 评估每个关键结果的证据的确定性
- 最终制定指南建议和支持理由
- 根据证据的总体确定性和其他考虑因素对建议的强度进行分级
- 于 2024 年 11 月允许对指南草案进行公开审查
- 更新系统评价
- 根据外部审查反馈和更新系统审查修改指南
- 最终制定和发布指南。

工作组和 ERT 的委员会成员。KDIGO 和联合主席组装并组建了一个具有儿科和成人肾脏病专业知识的工作组, 包括透析和移植专家;心脏病学;血液学;临床试验;流行病学;以及患有贫血和慢性肾病的人。约翰·霍普金斯大学在肾脏病学、证据综合和指南制定方面拥有专业知识, 被合同为 ERT, 并被指派进行证据审查。ERT 协调了指南制定的方法学和分析过程, 包括文献检索、数据提取、偏倚风险评估、证据综合和荟萃分析, 对每个关键和重要结果的证据确定性进行分级, 对每个建议的证据总体确定性进行分级。工作组负责撰写建议、实践要点和基础支持文本, 对建议的强度进行分级, 并制定实践要点。

定义范围和主题并提出关键的临床问题。KDIGO 2012 年贫血指南由联合主席进行了审查, 以确定将纳入 2026 年指南的主题。ERT 对这些主题进行了主题审查, 以概述现有证据并确定现有的相关系统审查。

所有审查方案均由 ERT 制定并由工作组审查。方案在 PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) 上注册。根据当前标准(包括 Cochrane Handbook)进行系统评价。<sup>348</sup>

表 12 提供了审查问题的人群、干预、比较器、结果和研究设计 (PICOS) 的详细信息。这些表中包含有关所使用的任何现有评论的信息。

表 12 | PICOS 格式的临床问题和系统评价主题

第2章使用	铁剂治疗慢性肾病患者缺铁和贫血
审查问题什么	铁剂(口服、静脉注射和透析液)对 CKD 成人和儿童有何益处和危害?
人口	患有 CKD 的成人和儿童,接受或不接受 ESA/HIF-PHI 治疗 亚群: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 未接受透析</li> <li>• 接受血液透析</li> <li>• 接受腹膜透析</li> <li>• 心力衰竭</li> </ul>
干预(索引测试)	铁疗法:口服、静脉注射或透析液
比较器	其他铁剂给药方式、安慰剂或无铁剂治疗
结果	关键结局:死亡率;心血管事件,包括中风、心力衰竭和心肌梗死;生活质量;功能状态、全因住院、严重不良事件(胃肠道、过敏反应、研究者定义的其他严重不良事件);感染 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 重要结果:儿科研究中的生长、身高、体重和认知发展;输血;癌症;ESA/HIF-PHI 的使用和剂量;Hb 值以及达到目标 Hb 的患者百分比</li> <li>• 其他结果:铁的使用和剂量、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白</li> </ul>
学习设计	随机对照试验
用于手动搜索的现有系统审查	O'Lone EL、Hodson EM、Nistor I 等。成人和儿童慢性肾病患者肠外铁剂治疗与口服铁剂治疗。Cochrane 数据库系统修订版。2019;2:CD007857。 <sup>349</sup>
SoF 桌子	附录 C:补充表 S4-S11
搜索日期	2023
引用筛选/纳入研究	补充图 S1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 未接受透析或 ESA/HIF-PHI 的 CKD 患者的铁剂剂量与安慰剂:13, 177/24</li> <li>• 在未接受透析但接受 ESA/HIF-PHI 的 CKD 患者中,铁剂剂量与安慰剂的比较:13, 177/5(未记录到关键或重要结果)</li> <li>• 接受透析和 ESA/HIF-PHI 的 CKD 患者的铁剂剂量与安慰剂相比,评估铁剂剂量:13, 177/28</li> <li>• 接受透析和 ESA/HIF-PHI 的 CKD 患者的铁剂剂量与安慰剂相比,评估不同的目标/阈值:13, 177/7(未确定为分级比较)</li> <li>• 接受腹膜透析的 CKD 患者的铁剂剂量与安慰剂:13, 177/4</li> <li>• CKD 儿童铁剂剂量与安慰剂相比:13, 177/2(未记录关键或重要结果)</li> <li>• CKD 和心力衰竭患者的铁剂剂量与安慰剂:13, 177/4</li> </ul>
第 3 章	使用红细胞生成刺激剂、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂和其他药物治疗慢性肾病患者贫血
审查问题什么	ESA、EPO 和 HIF-PHI 对成人和儿童的益处和危害是否相同? <ul style="list-style-type: none"> <li>• 未接受透析</li> <li>• 接受血液透析</li> <li>• 接受腹膜透析</li> <li>• 心力衰竭</li> <li>• 孩子们</li> </ul>
干预	ESA 治疗:促红细胞生成素 (Epo)、促红细胞生成素 $\alpha$ (Procrit、Epogen、Eprex)、促红细胞生成素 $\beta$ (NeoRecormon、Recormon)、依泊汀 $\delta$ (Dynepo)、依泊汀 $\omega$ (Epomax、Hemax)、依泊汀 $\zeta$ (Silapo、Retacrit)、达贝泊汀 $\alpha$ (Aranesp)、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 $\beta$ (Mircera)
比较器	ESA 或 HIF-PHI
结果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 关键结局:死亡率;心血管事件:中风、心力衰竭和心肌梗死;血栓栓塞:静脉炎、深静脉血栓、肺栓塞;血管通路血栓形成;全因住院;严重不良事件:根据研究者的定义;生活质量;功能状态</li> <li>• 重要结果:儿科研究中的生长、身高、体重和认知发展;输血;高血压或血压变化;癌症;Hb:Hb 变化、达到目标 Hb 的患者百分比、平均 Hb;铁标志物:转铁蛋白饱和度和血清铁、转铁蛋白/总铁结合力、铁蛋白、铁调素;铁的使用和剂量;CKD 相关措施:SCr 加倍、进展为肾衰竭、GFR 下降 50%</li> </ul>
现有的系统评价 一个用于手动搜索	没有
学习设计	随机对照试验
SoF 桌子	补充表 S12-S31

(在下一页继续)

表 12 (续)PICOS 格式的临床问题和系统评价主题

搜索日期	2024 年 10 月 7 日
引用筛选/纳入研究	<p><a href="#">补充图S2</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESA 与未接受透析的 CKD 患者的 HIF-PHI 相比:5989/12</li> <li>• 接受腹膜或血液透析的 CKD 患者的 ESA 与 HIF-PHI:5989/24</li> </ul>
审查问题什么	ESA 对 CKD 成人和儿童有何益处和危害?
人口	<p>患有 CKD 的成人和儿童亚群:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 未接受透析</li> <li>• 接受血液透析</li> <li>• 接受腹膜透析</li> <li>• 心力衰竭</li> <li>• 孩子们</li> </ul>
干预	ESA 治疗:促红细胞生成素 (Epo)、促红细胞生成素 $\alpha$ (Procrit、Epogen、Eprex)、促红细胞生成素 $\beta$ (NeoRecormon、Recormon)、
比较器	其他 ESA、ESA 的其他剂量和途径、ESA 治疗的其他 Hb 阈值/目标、安慰剂或不进行 ESA 治疗
结果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 关键结局:死亡率;心血管事件:中风、心力衰竭和心肌梗死;血栓栓塞 静脉炎、深静脉血栓、肺栓塞;血管通路血栓形成;全因住院;严重不良事件:胃肠道、感染、过敏反应;生活质量;功能状态</li> <li>• 重要结果:儿科研究中的生长、身高、体重和认知发展;输血;高血压或血压变化;癌症;Hb:Hb变化、达到目标Hb 的患者百分比、平均Hb;铁的使用和剂量</li> </ul>
现有的系统评价	肾脏疾病:改善全球贫血结果工作组。KDIGO 贫血临床实践指南用于数据或手
脏国际增刊(2011)。2012;2:279–335. <sup>157</sup>	慢性肾脏病。肾
搜索	Chung EY、Palmer SC、Saglimbene VM 等。红细胞生成刺激剂治疗成人慢性肾病贫血:网络荟萃分析。Cochrane 数据库系 统修订版。2023;2:CD010590。 <sup>350</sup>
学习设计	随机对照试验
SoF 桌子	<a href="#">补充表 S32–S48</a>
搜索日期	2024 年 10 月 7 日
引用筛选/纳入研究	<p><a href="#">补充图S3</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESA 在未接受透析的 CKD 成人中的使用:6127/44(ESA 高剂量与低剂量分级比较中没有记录到关键结果)</li> <li>• ESA 在接受透析的 CKD 成人中的应用a:612/70</li> <li>• ESA 在接受腹膜透析的成人中的使用:6127/3(ESA 治疗高 Hb 目标与低 Hb 目标或 ESA 与安慰剂的分级比较 没有记录到关键或重要结果;ESA 高剂量与 ESA 低剂量的分级比较没有报告关键结果</li> <li>• ESA 在儿童中的使用:6127/6(ESA 治疗高 Hb 目标与低 Hb 目标的分级比较没有记录到关键或重要结果)</li> <li>• ESA 在心力衰竭患者中的使用:6127/2(ESA 剂量与 ESA 剂量的分级比较没有记录到关键或重要结果)</li> </ul>
审查问题什么	患有 CKD 的成人和儿童有何益处和危害?
人口	<p>患有 CKD 的成人和儿童亚群:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 未接受透析</li> <li>• 接受血液透析</li> <li>• 接受腹膜透析</li> <li>• 心力衰竭</li> <li>• 孩子们</li> </ul>
干预	HIF-PHI 治疗:Daprodustat (Duvroq)、desidustat (Oxemia)、enarodustat (Enaroy)、molidustat、roxadustat (Evrenzo)、 vadadustat
比较器	其他 HIF-PHI、其他 HIF-PHI 剂量、其他 Hb 阈值/目标、安慰剂或不进行 HIF-PHI 治疗
结果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 关键结局:死亡率;心血管事件:中风、心力衰竭和心肌梗死;血栓栓塞 静脉炎、深静脉血栓、肺栓塞;血管通路血栓形成;全因住院;研究作者定义的严重不良事件;生活质量;功能状态</li> <li>• 重要结局:输血;高血压或血压变化;癌症;Hb:Hb变化、达到目标Hb的患者百分比、平均Hb;铁的使用和剂量;CKD 相关措施:SCr 加倍、进展为肾衰竭、GFR 下降 50%</li> </ul>
现有的系统审查	没有用于数据或
手工检索	
学习设计	随机对照试验

(在下一页继续)

表 12 |(续)PICOS 格式的临床问题和系统评价主题

SoF 桌子	补充表 S49–S52
搜索日期	2024 年 10 月 7 日
引用筛选/纳入研究	补充图S4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIF-PHI 与安慰剂在未接受透析的 CKD 患者中的比较:1566/16</li> <li>• 接受透析的 CKD 患者中 HIF-PHI 与安慰剂的比较:1566/6</li> <li>• 未接受透析的 CKD 患者中的 HIF-PHI 与 HIF-PHI:1566/2</li> <li>• 接受腹膜透析或血液透析的 CKD 患者的 HIF-PHI 与 HIF-PHI:1566/3</li> </ul>

CKD, 慢性肾脏病;ESA, 红细胞生成刺激剂;GFR, 肾小球滤过率、Hb、血红蛋白;HIF-PHI, 缺氧诱导因子-丙基羟化酶抑制剂;静脉注射, 静脉注射;KDIGO, 肾脏疾病:改善全球成果;PICOS、人口、干预、比较器、结果和研究设计;随机对照试验, 随机对照试验;SoF, 调查结果总结;SCr, 血清肌酐。

a预计将为接受血液透析的 CKD G5 患者和接受腹膜透析的患者完成单独的报告。然而, 由于许多研究没有单独按透析方式报告结果, 因此报告已完成组合方式。

文献检索和文章选择。在 PubMed、Embase 和 Cochrane 对照试验中央登记册中进行了 RCT 检索。附录 A:数据补充的补充表 SI 提供了搜索策略。由于 HIF-PHI 相对较新, 我们审查了 FDA 和 EMA 的其他信息。

对于 ESA 对患有贫血和 CKD 的成人和儿童的益处和危害的问题, 我们使用与本指南相当的搜索策略更新了 KDIGO 2012 年贫血指南。Chung 等人对 ESA 在成人 CKD 患者中使用的评论部分与我们的评论问题一致;我们手工检索了本研究中分析的文章, 并包括搜索中未捕获的文章。<sup>157 350</sup>

为了提高标题/摘要筛选过程的效率和准确性并管理该过程, 搜索结果被上传到基于网络的筛选工具 PICO Portal (www.picoportal.net)。PICO Portal 使用机器学习对最有可能推广到全文筛选的引用进行排序并首先呈现。由此产生的标题和摘要

最初由 ERT 的 2 名成员独立筛选搜索结果。两名评审员筛选了在评估铁剂剂量药物和 ESA 的研究搜索中确定的文章, 当推广到全文的引用的检索率至少为 95% 时, 筛选就停止了。由于检索率较低, 所有为评估 HIF-PHI 的研究而确定的摘要均由 2 名审阅者进行筛选。标题和摘要分期中被认为可能符合条件的引文由 2 名 ERT 成员在全文水平上独立筛选。在标题/摘要和全文筛选阶段, 关于资格的分歧均通过协商一致或必要时通过 ERT 成员之间的讨论解决。

表 12 报告了检索日期、筛选的引用数量和符合条件的研究数量。附录 E:补充图 S1-S4 包括每次系统评价的系统评价和荟萃分析 (PRISMA) 图的首选报告项目。

总共筛选了 11, 094 条引用。其中, 来自 293 份报告的 261 项随机对照试验被纳入证据审查(图 14)。

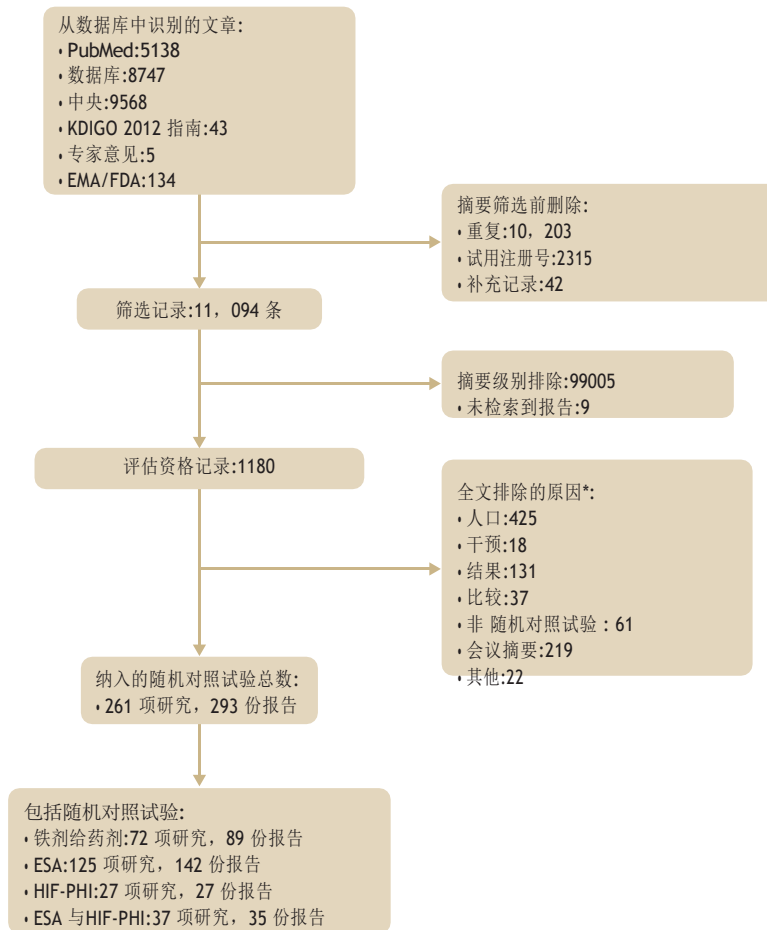


图 14 | 搜索产量和研究流程图。EMA, 欧洲药品管理局;ESA, 红细胞生成刺激剂;FDA, 食品和药物管理局;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂;KDIGO, 肾脏疾病:改善全球成果;随机对照试验, 随机对照试验。\*排除理由的数量超过 887 个, 因为文章可能因 >1 个原因被排除。

**数据提取。**从研究和现有系统评价中提取数据由 ERT 的一名成员执行, 并由第二名成员确认。ERT 成员之间提取的任何差异均通过讨论得到解决。如果无法达成共识, 则包括第三名评审员。

**研究和系统评价存在偏倚风险。**Cochrane 偏倚风险工具用于根据随机化过程、偏离预期干预措施、缺失结果数据、结果测量和报告结果的选择来评估随机对照试验的偏倚风险。<sup>351</sup>

所有偏倚风险评估均由 ERT 的 2 名成员独立进行, 根据需要通过内部讨论和与第三名 ERT 成员协商解决分歧。

**证据综合和荟萃分析。**治疗效果的衡量标准。对于二分结果, 汇总效应估计值计算为随机对照试验试验组之间的相对风险, 每项研究均以逆方差加权, 使用随机效应模型和 DerSimonian 和 Laird 公式计算研究间方差。我们还提取了未调整的 HR 及其 CI, 并使用相同的方法对其进行加权。对于连续结果, 标准平均值<sup>352</sup>

通过使用具有 DerSimonian 和 Laird 公式的随机效应模型计算差异。<sup>352</sup>

**数据合成。**荟萃分析 如果有的话进行了 \$2 项研究在关键变量(人群特征、研究持续时间和比较)方面足够相似。

在报告结果时, 我们结合了同一类别的干预措施研究。如果任何结果的汇总估计存在显著异质性(I > 50%), 我们会在汇总分析之前(如果可行)根据干预类型、人群、随访时间进行分层。<sup>2</sup>

**异质性评估。**使用标准 c 检验测试每个结果试验之间的统计异质性, 显著性水平为 # 0.10。还使用 I 统计量评估异质性, 该统计量描述了效应估计的变异性, 这是由于异质性而不是随机机会造成的。大于 50% 的值被认为表明存在显著的异质性。如果 I 高于 75%, 则不提供汇总估计值。<sup>2, 2 353 2</sup>

对证据的确定性和指南建议的强度进行分级。ERT 使用 GRADE 方法评估每个关键且重要结果的证据的确定性。对于随机对照试验, 初始等级为<sup>354, 355</sup>

证据的确定性被认为很高。如果存在研究限制，证据的确定性就会降低；重要的不一致在结果横研究；结果的间接性，包括人群、干预、试验中测量的结果的不确定性及其对感兴趣的临床问题的适用性；证据审查结果不精确；和担忧出版偏见。为了不精确，数据根据最佳信息大小、两组事件发生率低、表明明显益处和危害的CI(感兴趣的结果减少25%和增加25%)以及稀疏的数据(仅1项研究)进行基准——所有这些都表明人们对结果的精确性感到担忧。结果证据的确定性最终等级可以是高(A)、中等(B)、低(C)或非常低(D)(表13和14)。调查结果总结(SoF)表。SoF表是使用GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>)开发的。SoF表包括人群、干预措施和比较器的描述，以及适用时数据综合结果作为相对和绝对效果估计。这些表中还提供了每个关键且重要结果的证据确定性的分级。SoF表可在与指南一起发布的数据补充附录C和D中找到或可在<https://kdigo.org/>上找到<sup>356 356</sup>

指南/ckd/贫血/。

更新和制定建议。工作组联合主席和工作组成员在新证据的背景下考虑了KDIGO 2012慢性肾脏病贫血管理临床实践指南的建议，并酌情更新。2012年，实践要点尚未作为单独的类别提出，因此KDIGO 2026工作组考虑了以下选择：(i) 如果新证据不建议更改分级建议，则声明保留为分级建议；(ii) 根据新证据，在适当的情况下更新分级建议；(iii) 将符合实践要点标准的现有建议改写为实践要点；(iv) 在2026年更新中针对新临床问题生成了新的指南声明(建议和实践要点)。<sup>157</sup>

对建议的强度进行分级。建议的强度被工作组分类为1级、“我们建议”或2级、“我们建议”(表15)。建议的强度取决于所有关键和重要结果的利弊平衡、证据总体确定性的分级、患者的价值观和偏好、资源使用和成本以及实施的考虑因素(表16)。

利弊平衡。工作组根据预期确定了预期的净健康效益

表 13 | 证据确定性等级的分类

等级	证据的确定性	意义
A	高的	我们相信真实效果与估计效果接近。
B	中等的	真实效果很可能接近估计效果，但也有很大不同之可能性。
C	低的	真实效果可能与估计效果有很大不同。
D	很低	对效果的估计是非常不确定的，往往与真实的效果相去甚远。

表 14 | 用于对证据确定性进行分级的 GRADE 系统

研究设计确定性	步骤 1——开始等级		
	证据步骤	2-降低等级步骤	3—提高观察性研究的等级
随机对照试验	高的	研究局限性: -1, 严重 -2, 非常严重	关联强度: p1 效应大小(例如, <0.5 或 >2) p2、效应量非常大(例如, <0.2 或 >5)
	中等的	不一致: -1, 严重 -2, 非常严重	剂量反应梯度的证据
观察性的	低的	间接性: -1, 严重 -2, 非常严重	所有合理的混杂因素都会降低所表现的效果
	很低	不精确: -1, 严重 -2, 非常严重 -3, 极其严重  发表偏倚: -1, 强烈怀疑	

GRADE, 建议评估、制定和评估的分级;随机对照试验, 随机对照试验。

表 15 | KDIGO 命名法和分级建议的描述

等级	影响		
	患者	临床医生	政策
一级, “我们推荐”	大多数处于你这种情况的人都会这样做 想要推荐的行动方案, 只有一小	大多数患者应该接受 推荐的行动方案	可以评估该建议 作为制定政策或绩效措施的候选人。
二级, “我们建议”	大多数处于您情况的人会想要推荐的行动方案, 但许多人不会。	不同的选择将适合不同的患者。每个患者都需要帮助来做出符合她或他的价值观和偏好的管理决策。	该建议可能需要利益相关者的实质性辩论和参与才能确定政策。

KDIGO, 肾脏疾病:改善全球成果。

表 16 | 建议强度的决定因素

因素	评论
利弊平衡	理想效果和不良效果之间的差异越大, 就越有可能提供 1 级建议。梯度越窄, 就越有可能需要 2 级建议。
证据的确定性	证据的确定性越高, 就越有可能提出 1 级建议。然而, 有证据确定性低或极低的例外情况需要 1 级建议
价值观和偏好	价值观和偏好的可变性越大, 或者价值观和偏好的不确定性越大, 则越有可能出现二级推荐是有必要的。当有可能时, 价值观和偏好是从文献中获得的, 或者在未找到有力证据时通过工作组
资源使用和成本	干预的成本越高——即消耗的资源越多——达到 1 级可能性就越小 推荐具有道理的

从基础证据审查中涵盖所有关键结果的益处和危害。

**证据的整体确定性。** 每项建议的证据的总体确定性由关键结果的证据的确定性决定。一般来说, 证据的总体确定性是由证据确定性最低的关键结果决定的。这可以根据每个结果对感兴趣人群的相对重要性进行修改。证据的总体确定性分为高(A)、中等(B)、低(C)或极低(D)(表13)。<sup>356</sup>

**患者的价值观和偏好。** 工作组包括 2 名患有贫血和 CKD 的人。这些成员独特的观点和生活经验, 除了工作组对患者偏好和优先事项的了解之外, 也为有关建议强度做出了明智的决定。本指南未对患者优先事项和偏好的定性研究进行系统回顾。

**资源和成本。** 在对建议强度进行分级时, 考虑了医疗和非医疗保健资源, 包括治疗管理途径中的所有投入。考虑了以下资源: 直接医疗保健成本、非医疗保健资源(例如交通和社会服务)、非正式护理人员资源(例如家庭和护理人员的时间)以及生产力的变化。没有进行正式的经济评估, 包括成本效益分析。<sup>357</sup>

练习要点

除了分级建议外, KDIGO 指南现在还包括“实践要点”, 以帮助医疗保健提供者更好地评估和实施专家工作组的指导。实践要点是共识声明

护理的具体方面并补充建议。尽管系统评价不是针对实践要点下的临床问题进行的, 但它们通常是为了帮助读者实施分级建议的指导而制定的。实践要点代表指南工作组的专家判断, 可能基于有限的证据。实践要点有时被格式化为表格、图或算法, 以使它们更容易在临床实践中使用。

指南建议的形式

每个指南建议都对建议的强度(一级, “我们建议”或二级“我们建议”)和证据的总体确定性(高(A)、中等(B)、低(C)或极低(D))进行评估。建议声明后面是关键信息(利弊平衡、证据确定性、价值观和偏好、资源使用和成本以及实施考虑因素)和理由。每个建议都链接到相关的 SoF 表。潜在的理由也可能支持一个实践点。

指南制定过程的局限性

两名患有贫血和 CKD 的人是工作组成员, 为本指南的制定提供了宝贵的观点和生活经验。然而, 没有对患者进行范围划分练习、定性文献检索或检查患者经历和优先事项的正式定性证据综合。如前所述, 尽管在建议的制定中考虑了资源影响, 但没有进行正式的经济评估。

## 传记和披露信息



Jodie L. Babitt, 医学博士(工作组联合主席), 是马萨诸塞州波士顿马萨诸塞州总医院肾内科转化研究哈佛医学院她在哈佛大学麻省理工学院健康科学与技术项目获得了医学博士学位,

完成了贝丝以色列女执事医疗中心的内科住院医师实习, 并在马萨诸塞州总医院和布莱根妇女医院攻读肾脏病学奖学金。

博士由美国国立卫生研究院 (NIH) 连续资助 20 多年。巴比特的实验室专注于阐明调节全身铁稳态的机制并开发铁疾病的新疗法。她撰写了 80 多篇出版物, 并获得了众多奖项, 包括国际生物铁学会关于遗传性血色病研究卓越的马塞尔·西蒙奖和美国肾脏病学会杰出研究员奖。博士。巴比特被招募为美国临床研究学会成员, 并曾担任国际生物铁学会董事会和美国血液学会铁和血红素委员会成员。

*JLB 报告得到了美国国立卫生研究院\* 和国家消化和肾脏疾病研究所\* 的支持。*

*\*支付给机构的货币。*



Marcello Tonelli, 医学博士、SM、理学硕士、FRCPC(工作组联合主席), 获得加拿大安大略省伦敦西部安大略大学医学学位; 哈佛大学流行病学理学硕士, 马萨诸塞州剑桥, 美国; 以及来自 Im-的健康政策理学硕士

伦敦帝国学院, 英国伦敦。他是卡尔加里大学的肾病专家和教授。博士。托内利是加拿大肾脏病学会前主席、肾脏疾病: 改善全球成果 (KDIGO) 执行委员会前成员, 现任国际肾脏病学会主席。

*MT 宣布不存在利益冲突。*



Jeffrey S. Berns, 医学博士、FASN, 宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院医学和儿科教授, 宾夕法尼亚州费城, 美国。他从俄亥俄州克利夫兰凯斯西储大学获得医学博士学位, 美国; 在大学完成了内科住院医师实习

克利夫兰医院并攻读肾脏病学奖学金, 并在康涅狄格州纽黑文耶鲁大学担任副研究科学家美国。直到最近, 他一直是宾夕法尼亚大学卫生系统副总裁兼研究生医学教育副院长。他还担任宾夕法尼亚大学医院肾脏、电解质和高血压科的副主任, 并担任该院的临床肾病专家。

博士。伯尔尼斯对临床肾脏病学、慢性肾脏病, 特别是慢性肾脏病贫血有着长期的兴趣。他出版了 160 多篇原创文章、章节和书籍, 并且还是 UpToDate 的撰稿人和编辑。他的出版物涵盖临床肾脏病学、肾脏病学研究员培训和评估、公共政策和研究生医学教育等领域。他参与贫血指南制定已有 20 多年的历史。他目前是美国肾脏病学会全会理事。

*JSB 报告从 UpToDate 收取特许权使用费或许可证。*



Biykem Bozkurt, 医学博士、哲学博士、FHFSA、FAHA、FACC、FSEC、FACP, 是学院高级院长、玛丽·戈登·凯恩主席、医学教授; 司长的 Winters 心力衰竭中心; 贝勒医学院心血管研究所副教授兼医学主任

位于德克萨斯州休斯顿的 Michael E. DeBakey VA 医疗中心, 美国。

在她的整个职业生涯中, 博士。Bozkurt 因其在临床护理、教育和研究方面的卓越成就而被公认为杰出。她曾获得 VA 职业发展资助和 MERIT 研究奖、美国心脏病学会 Proctor Harvey 医学博士青年教师奖、美国心脏病学会赠送教育者奖以及贝勒医学院教育、终身临床硕士和专业精神总统奖。2024 年, 她获得了

美国心力衰竭协会的杰出领导奖和 美国心脏病学会 2024 巴尔卓越奖。2025年，她被授予 美国心脏病学会 杰出会员奖。2018年、2019年、2020年、2023年和2024年，她被列入 Clarivate World 高引用研究人员(科学网前1%)。

博士。Bozkurt 是 JACC:心力衰竭杂志的主编。她于2019-2020年担任美国心力衰竭协会主席，2021年担任心力衰竭通用定义和分类主席，并担任2022年AHA/腺样囊性癌 心力衰竭指南编写委员会副主席。博士。Bozkurt积极参与临床和转化研究，提供晚期心力衰竭患者护理，出席国家和国际科学会议，并指导学员和教师。

*BB报告从Abbott、Abiomed/Johnson&Johnson、Bayer、Boehringer Ingelheim、Cardurion、Cytokinetics、Eli Lilly、Idorsia、Medtronic、Merck、Novo Nordisk、Regeneron、Renovacor、Roche、SalubrisBio、Sanofi-Aventis、scPharmaceuticals、Vifor和Respicardia/Zoll收取咨询费和旅行支持，并担任Abbott、LivaNova和Novo Nordisk的顾问委员会成员。*



Rebecca S. Cheung Khedairy, LL.M., MA, 是一位经验丰富的筹款者，拥有 14 年的人权、高等教育和医学经验。她已成功咨询西雅图、洛杉矶、华盛顿 树突状细胞和悉尼 澳大利亚 的竞选活动并建立了基金会。26岁时被诊断患有肾衰竭，

感谢一位无私的捐赠者，Khedairy 女士成功接受了肾移植。她拥有新南威尔士大学人权法硕士学位。目前，她担任华盛顿大学 (UW) 公司和基金会关系的 司长，位于华盛顿州西雅图的 UW Medicine，美国 回馈她接受移植的机构。自2016年以来，Khedairy女士作为年轻专业人士咨询论坛的前成员、NKC Gala委员会的联合主席以及肾脏研究所患者咨询委员会的成员，积极为西北肾脏中心 (NKC)做出贡献。她是一位敬业的患者倡导者，致力于将股权镜头纳入她的医疗保健和志愿者工作中。

*RCK宣布不存在利益冲突。*



Yarieli Cuevas 出生于波多黎各，3岁时被诊断患有肾病综合征。自确诊以来，她多次住院，接受过多次手术，经历过不同形式的透析，并接受过移植。女士库瓦斯目前正在接受第二次透析

失去移植后的时间。在第一次透析经历中，她意识到有一个始终存在的支持团队的重要性。幸好她得到了家人的支持，但她注意到并非每个透析患者都是如此。她决定自己的人生目标作为对没有它的患者提供支持。她一直积极主动，呼吁支持这些病人。亚里埃利倡导社区中患有肾病和接受透析的人的需求和偏好，特别是那些可能觉得自己没有声音的人。

*YC宣布不存在利益冲突，*



Emmanuel E. Effa, MBBCh, 理学硕士(临床。Epi), FMCP, 从尼日利亚卡拉巴卡巴卡大学获得医学学位，该大学担任医学副教授，并担任尼日利亚卡拉巴卡大学教学医院的名誉肾脏病专家顾问，该大学创办了肾脏护理项目

优点。他在尼日利亚伊巴丹大学学院医院接受肾脏病学培训，并获得尼日利亚国家研究生医学院物理医学学院 (FMCP)奖学金。他还获得南非斯坦福大学临床流行病学硕士学位。他也是国际肾脏病学会 (ISN) 学者，在南非开普敦 Groote Schuur 医院肾脏病学和高血压科获得临床肾脏病学奖学金。他获得了 ISN 的临床研究计划资助，用于在尼日利亚罗斯河州进行早期肾脏评估和预防研究。

作为一名临床医生科学家，他的兴趣包括急性肾损伤、慢性肾脏病流行病学、优先设置、系统评价以及临床实践指南的制定和适应。他目前是科克伦尼日利亚的副司长、科克伦非洲西非枢纽的联合负责人，也是科克伦图书馆中央编辑委员会的成员。他撰写了 70 多篇同行评审出版物，并担任多家期刊的同行评审员。

*EEE宣布不存在利益冲突。*



Michele F. Eisenga, 医学博士、哲学博士，荷兰格罗宁根大学医学中心内科肾内科助理教授。他从格罗宁根大学获得医学博士和博士学位(名誉)，其中包括在移植中心担任研究员

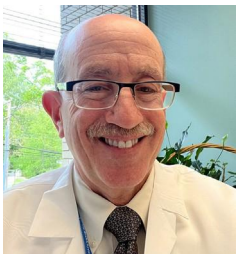
马萨诸塞州波士顿儿童医院的研究项目。博士。艾森加完成了他的内科训练

在荷兰恩舍德的 Medisch Spectrum Twente 和格罗宁根大学医学中心进行肾脏病学培训, 随后在格罗宁根大学医学中心进行肾脏病学培训。他的研究重点是慢性肾病患者和肾移植受者的贫血和铁稳态紊乱。博士。Eisenga 为了解缺铁、缺铁在贫血之外的作用以及其与其他疾病(例如 CKD-矿物质骨病和重金属毒性)的相互作用做出了重大贡献。他已发表 110 多篇同行评审的著作出版物。

博士。艾森加获得了多项著名赠款和奖项, 其中包括荷兰肾脏基金会的赠款和奖项。他曾担任肾脏疾病指导委员会成员:改善全球结果 (KDIGO) CKD 最佳贫血管理争议会议成员。他还是 TransplantLines 生物库和队列研究的董事会成员、《科学报告和肾脏病学前沿》的副主编以及欧洲肾脏协会年轻肾病学平台董事会成员。

*MFE 报告收到 Astellas 和 Cablon Medical 的资助或合同; 来自 Astellas\*、Cablon Medical\*、GlaxoSmithKline\*、Medice\* 和 Pharmacosmos\* 的演讲者酬金; 并担任葛兰素史克和美世的顾问委员会成员。*

\*支付给机构的货币。



Steven Fishbane, 医学博士, 纽约大颈部诺斯韦尔健康中心肾脏疾病和高血压科主任 美国。他还担任诺斯韦尔健康肾脏疾病服务的副总裁兼管理 司长。此外, 他还是 True North 透析中心的首席医疗官

诺斯韦尔健康与达维他公司的合资企业他是晚期肾病健康过渡医学 司长的负责人, 该项目旨在改善肾病教育、准备和终末期肾病过渡。博士。Fishbane 是诺斯韦尔健康医疗保健部促销委员会的主席。他还与国家肾脏基金会服务大纽约地区合作了 18 年教育项目。

博士。Fishbane 是 Hofstra 和 Northwell Health Zucker 医学院的医学教授。在获得阿尔伯特·爱因斯坦医学院的医学学位后, 博士。Fishbane 在纽约布朗克斯的 Montefiore 医疗中心接受内科和肾脏病学培训 美国。他在肾脏病学奖学金期间参与了与贫血和缺铁相关的研究。在他职业生涯的早期, 这导致了一系列关于各种研究

肾病患者缺铁诊断和治疗的各个方面。他是 2007 年 KDOQI(肾脏疾病结果质量倡议)贫血指南小组和 2012 年肾脏疾病:改善全球结果 (KDIGO) 贫血指南小组的成员。他还是 2019 年 KDIGO CKD 最佳贫血管理争议会议、2021 年 KDIGO CKD 新贫血治疗争议会议以及 KDIGO 2026 CKD 贫血管理临床实践指南的成员。他的研究兴趣涵盖肾脏疾病的广泛领域, 但对贫血和铁管理持续感兴趣。

*SF 报告从 Akebia Therapeutics 和 GlaxoSmithKline 收取咨询费; 来自 Akebia Therapeutics 的演讲者酬金; 并担任阿斯利康顾问委员会成员。*



Yelena Z. Ginzburg, 医学博士, 蒂希癌症研究所和纽约州纽约山伊坎医学院血液学和肿瘤医学科的医生科学家和教授 美国。她是一名经过委员会认证的血液学家, 她的研究重点是转化

发现可以减轻多种血液疾病的疾病, 包括缺铁性贫血、原发性和继发性铁超负荷、骨髓增生异常综合征和真性红细胞增多症。她的实验室不断做出重要的转化发现, 这两项发现都对我们理解红细胞生成和铁代谢之间的串扰如何影响健康和疾病中多种器官系统的调节并促进其转化为治疗目的有重要贡献。这项工作在高影响期刊(包括《新英格兰医学杂志》、自然医学、eLife 和 Blood)中发表了同行评审的出版物, 并成功竞争了众多政府、基金会和行业资助。

博士。金斯伯格从以色列特拉维夫大学获得医学博士学位, 并在纽约阿尔伯特爱因斯坦医学院完成了内科住院医师实习和血液肿瘤学奖学金, 美国。作为帖子-博士生, 博士。Ronald Nagel 开始了对 b 地中海贫血小鼠模型的研究, 2007 年在纽约血液中心创办了自己的实验室, 同时担任血液 司长 医疗服务部门, 并于 2016 年搬到了西奈山。

*YZG 报告从 Denali Therapeutics、Disc Medicine、Ionis Pharmaceuticals、Protagonist Therapeutics 和 Takeda 收取咨询费, 并从 Pharmacosmos 收取演讲者酬金。*



Volker H. Haase, 医学博士, 在田纳西州纳什维尔范德比尔特大学医学院担任肾脏病学 Krick-Brooks 主席, 并担任医学教授和分子生理学和生物物理学教授。他从约翰·沃尔夫冈·歌德大学获得医学学位,

德国法兰克福大街;在佐治亚州亚特兰大埃默里大学完成了医学实习和住院医师实习, 美国;并在贝斯以色列医院和哈佛医学院, 马萨诸塞州波士顿, 美国接受肾脏医学培训。博士。哈斯在纳什维尔退伍军人事务医院就诊内科和肾脏病学。

博士。Haase 是一名医学科学家, 在马萨诸塞州波士顿马萨诸塞州总医院和马萨诸塞州剑桥怀特海德生物医学研究所接受分子遗传学博士后培训。他因其对肾脏生理学和疾病中缺氧诱导因子氧传感和线粒体代谢的研究而得到国际认可。他的研究小组的一个主要重点是慢性肾病贫血的机制和治疗, 特别强调缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂。为了表彰他对生物医学科学的贡献, 博士。Haase 获得了2006年来自郊区临床俱乐部的威廉·奥斯勒爵士年轻研究者奖, 当选为美国临床研究学会和美国医师协会会员, 最近被任命为美国科学促进会的会员。

VHH 报告从 Akebia Therapeutics 收取咨询费, 并从美国血液学会、MJH Life Sciences、Medscape 和 National 收取演讲者酬金

肾脏基金会。



S. Susan Hedayati, 医学博士、理学硕士、FASN、FACP, 肾脏病学系医学教授, 担任纽约州斯托尼布鲁克大学医学院莉娜·奥比德生物医学科学捐赠主席, 并担任该院研究副院长和科学办公室主任

事务。她曾担任德克萨斯州达拉斯德克萨斯大学西南分校肾脏病学系的医学教授, 并担任肾脏病学临床和转化研究研究副主席 司长。她从华盛顿乔治华盛顿大学医学院获得医学博士学位, 树突状细胞, 美国, 并从北卡罗来纳州达勒姆, 杜克大学 获得临床科学硕士学位, 在那里完成了内科住院医师实习和肾脏病学研究。

博士。贺达亚蒂是美国国立卫生研究院 R01 资助的医生科学家, 她的研究重点是阐明

非传统心血管危险因素在慢性肾病(CKD)和心肾综合征患者中, 以及研究CKD患者重度抑郁症治疗的疗效和耐受性, 这导致了3项研究者发起的、联邦资助的、多中心随机对照试验。2023年, 她获得国家肾脏基金会的Shaul G.Massry杰出讲座奖, 以表彰她在肾脏疾病研究方面的杰出成就和对肾脏保健的贡献。除了她的研究之外, 博士。

Hedayati是一位全国知名的导师和教育家, 曾担任肾脏病学奖学金的培训项目 司长, 并在R25、T32和KL2 培训资助的广泛研究中亲自指导了20多名学员。作为由国家心肺血液研究所资助的第一项机构R38资助的获得者, 她在UT西南期间创建了UT-STARR住院医师研究培训计划, 以及由多丽丝·杜克基金会和 美国心脏协会 授

予的留存受COVID-19影响的临床科学家基金(UT-FOCUS)计划。证明她多年来对众多医学生、住院医师、

肾病学研究员和初级教师进行了有效的指导, 她在 UT 西南分校期间获得了临床卓越领导者指导奖。她曾参与美国医师学会 MKSAP(医学知识自我评估计划)肾脏病学写作委员会的全国研究生医学教育, 以及该学会提供的

董事会审查课程

美国肾脏病学会。

SSH 报告从美国内科医师学会和MKSAP 学院收到演讲者酬金。



Siah Kim, BSc(Hons)、MBBS、FRACP、MMed(ClinEpi)、博士, 是临床研究员、西梅德儿童医院儿科肾病专家顾问、悉尼公共卫生学院临床流行病学高级讲师, 悉尼新南威尔士州悉尼 澳大利亚。博士。金完成了她

肾脏研究中心博士, 专注于原住民儿童和青少年肾脏疾病的早期标志物。

博士。金目前的研究兴趣集中在最大限度地减少慢性肾病对儿童及其家庭的生活负担。她在儿科肾脏病学研究中的领导力通过她在国家和国际指南制定中的作用得到体现。博士。Kim继续支持全世界儿科肾脏病学的发展, 通过她设立国际儿科肾脏病学协会的导师计划, 在东南亚各地开展外展项目教学, 并支持在越南的ISSN-The Transplant Society Sister Transplant中心。

SK 声明不存在利益冲突。



José A. Moura-Neto, 医学博士、博士、MBA、FASN、FACP、FRCP(Lon), 是巴西巴伊亚萨尔瓦多巴哈亚医学与公共卫生学院肾病学顾问兼内科教授。他将肾脏病学、内科和健康管理方面的专业知识与临床相结合

和专注于慢性肾脏病和肾脏替代治疗的学术工作。

2011年, 他从巴西萨尔瓦多巴哈亚纳医学与公共卫生学院获得医学博士学位。他完成了内科住院医师(安达拉伊联邦医院, 2012-2014)、肾病学住院医师(里约热内卢国家大学, 2014-2016)和肾移植住院医师(里约热内卢国家大学, 2016-2017)。2017年, 他通过巴西肾脏病学会的检查成为委员会认证的肾脏病专家。他还拥有健康管理 MBA 和管理硕士学位, 均来自 Fundação Getulio Vargas (2014-2017), 以及巴哈亚纳医学与公共卫生学院医学博士学位 (2022-2025)。

穆拉-内托目前担任巴西肾脏病学会主席 2 个任期(2023-2024 和 2025-2026)。他是 ISN 拉丁美洲地区委员会(2023-2025 年)和国际血液透析学会(2022-2025 年)的董事会成员。

他编辑了 8 本书, 包括《全球肾脏病学》和《透析并发症》, 并撰写了 70 多篇同行评审文章和书章, 并引用了 1100 多篇。他是血液净化的副主编和美国肾脏病学会临床杂志、美国肾脏病学会杂志和肾脏360的视觉摘要主编。

他与妻子和 3 个孩子住在巴西萨尔瓦多。

*JAM-N* 声明不存在利益冲突。



Evi V. Nagler, 医学博士、哲学博士, 是比利时根特根特大学医院的临床肾病专家, 主要研究移植医学。她将自己的研究生涯奉献给了指南制定和系统评价方法。2009年至2020年, 博士。纳格勒担任高级毒理学硕士

泌尿科医生, 后来担任欧洲肾脏协会指南制定机构欧洲肾脏最佳实践的副主席。在任职期间, 她积极参与了众多临床实践指南的创建, 为开发团队提供方法学支持, 确保生产过程的质量和完整性。2025年,

她加入了肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 方法委员会, 为增强 KDIGO 指南的严格性和透明度做出了贡献。

*EVN* 声明不存在利益冲突。



Patrick Rossignol, 医学博士、哲学博士, 肾脏病学家和血管医学专家, 欧洲高血压协会认证的高血压专家, 曾担任法国南锡洛林大学治疗学教授。

自2022年起, 他担任医学专业系主任

和摩纳哥格雷古瓦公主医院的肾脏病血液透析。他也是摩纳哥一家私人血液透析中心的医疗司长。自 2025 年成立以来, 他一直担任摩纳哥 临床研究 基础设施网络的主席。

自2014年成立以来, 他一直担任法国 临床研究 基础设施网络心血管和肾脏临床试验者卓越网络的协调员。

2018年至2022年, 在担任南希大学医院INSERM临床研究中心 司长 年之后, 他担任 副司长 年。他现在是一名副研究员。

他也是肾脏疾病临床试验专家 (KDCT) 的 Course 司长研讨会。

博士。Rossignol 参与了许多针对心力衰竭、高血压和慢性肾脏病的临床试验以及心肾综合症的转化基础研究。

他已发表 600 多篇同行评审出版物, 并且是心肾综合环境中 9 项生物标志物国际专利的共同发明人。

部分缓解 报告从阿斯利康、拜耳、勃林格殷格翰、诺和诺德、Vera Therapeutics 和 Vifor 收取咨询费; 拜耳、Vera Therapeutics 和 Vifor 提供的旅行支持; 并担任拜耳和诺华的顾问委员会成员。



Manisha Sahay 医学博士、DNB、FAMS、FRCP, 是印度海得拉巴奥斯马尼亚医学院和医院的教授兼肾病学负责人。她获得 13 枚金牌, 其中包括 2003 年国家肾脏病学金牌。她有

她在同行评审期刊上发表了 250 篇出版物

培养了50名肾病学研究员。

她是《印度杂志》的名誉编辑 移植 和《印度杂志》的副主编

肾脏病学，并担任多家国际和国家期刊的审稿人。

她曾在国际肾脏病学会 (ISN) 担任多个职务，包括理事成员、南亚地区委员会主席、CME 委员会主席以及印度裔美国肾脏病学家协会执行成员;肾脏中心姐妹委员会执行成员;和年轻肾病专家委员会执行委员会成员;以及移植协会。

她现任女性肾脏病学协会(WIN-India)主席，曾担任 ISN 副总裁、印度器官移植学会科学委员会成员和执行成员。她参与了多项全球临床试验，并担任其中一些试验的国家领导者。

她负责奥斯曼尼亚中心的中心与发言人透析模式，该中心为印度特兰加拉邦周边几个地区的患者提供透析。她在特兰加拉邦政府部门启动死者供体移植、多器官移植和持续性门诊腹膜透析方面发挥了关键作用，并积极参与低收入中等收入国家的慢性肾病筛查和预防项目。

*MS 声明不存在利益冲突*



**Tetsuhiro Tanaka**，医学博士、博士、FASN，是东北大学医学研究生院肾病学教授，宫城 日本。1997年毕业于东京大学医学院，2005年完成东京大学医学研究生院研究生学习。他

在德国埃尔兰根大学和东京大学继续研究实验性慢性肾病、缺氧和贫血，日本，特别关注缺氧在肾小管间质损伤中的作用。2014年荣获日本肾脏病学会青年研究者奖。

作为肾脏病学医师科学家，曾在东京大学健康服务推广部和东京大学医院肾病学和内分泌科任职。2022年起任东北大学医学研究生院肾内科教授。他目前是《肾脏国际》、《肾脏病学》(卡尔顿)和临床和实验肾脏病学的编辑委员会成员。

*TT 报告从 Torii Pharmaceutical 收取咨询费，并从 Astellas、Bayer、Kyowa Kirin、Mitsubishi Tanabe 和 Torii Pharmaceutical 收取演讲者酬金。*



**Angela Yee-Moon Wang**，医学博士 (UNSW)、博士 (HKU)、FRCP(Edin/伦敦)，新加坡杜克国立大学(NUS)临床教授，新加坡新加坡总医院肾脏医学系高级顾问。博士。王因其在围生领域的研究而受到认可

透析、心血管-肾脏-代谢 (CKM) 并发症、慢性肾病-矿物质骨病 (CKD-MBD) 和肾营养。她最新的研究工作是改善肾脏疾病患者预后的临床试验和创新、CKM 并发症的精准医学以及预防性肾脏医学。

博士。王某曾获得多项国际著名奖项，包括国际肾脏营养与代谢学会(ISRNM)终身奖托马斯·阿迪斯奖(2022年);美国国家肾脏基金会的乔尔·D·科普尔奖(2018);亚太临床生物化学联合会旅行讲师奖(2011/2012);国际腹膜透析协会 (ISPD) John F. Maher 奖 (2006)。她曾担任国际肾脏病学会 (ISN) 理事会主席 (2021-2025)、ISSN 教育工作组主席 (2023-2025) 和 ISN 北亚和东亚区域委员会主席 (2023-2025)。她是 ISRNM 的过去主席、肾脏疾病:改善全球结果 (KDIGO) 的执行委员会成员(2015-2017年)以及国际腹膜透析协会 (ISPD) 的理事会成员(2016-2024年)。

她为各种国际临床实践指南做出了贡献，包括KDOQI (肾脏疾病结果质量倡议)2020年慢性肾脏病营养临床实践指南、ISPD开出高质量目标导向腹膜透析处方:2020年ISPD腹膜透析处方和充分性指南更新以及KDIGO2009年慢性肾脏病-矿物质和骨骼疾病诊断、评估、预防和治疗临床实践指南。她主持了2023年至2025年ISRNM和ISPD腹膜透析患者营养管理第一联合实践建议，并之前主持了2015年ISPD成人腹膜透析患者心血管和代谢指南。她曾担任《肾脏国际》、《美国肾脏病学会杂志》、美国肾脏病学会临床杂志、肾脏病透析移植、Nephron Clinical Practice(副主编)、肾脏营养杂志、糖尿病等编辑委员会成员。她是EMJNephrology的主编。她还担任《美国肾脏病杂志》的副主编和《美国肾脏病学会临床杂志》的国际主编。她发表了250多篇论文和15个书章

在国际、区域和国家会议上发表了250多次受邀讲座。

*AY-MW 报告从 CSL Behring 和 Fresenius Kabi 收取咨询费;阿斯利康、拜耳和弗雷泽纽斯卡比的演讲者酬金;以及拜耳、CSL Behring 和 Fresenius Kabi 的旅行支持。*



David C. Wheeler, 医学博士、FRCP, 是伦敦大学学院肾脏医学教授, 也是英国伦敦皇家自由医院名誉肾脏病专家顾问。他为测试治疗干预措施的几项大规模临床试验的开发和实施做出了贡献

慢性肾脏病患者。他是达格列净和预防慢性肾脏病不良后果试验的联合主要研究员, 该试验导致了钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂更广泛的使用以减缓肾脏疾病的进展。他之前的角色包括英国肾脏协会主席和肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 联合主席。他最近完成了国际肾脏病学学会推进临床试验 (ISN-ACTs) 委员会主席任期, 目前是 ISN 西欧副主席。在英国, 他是国家健康研究所国家肾脏病专业负责人。DCW 报告接受 Astellas、GlaxoSmithKline、Medici 和 Vifor 的稿件开发支持;来自 AstraZeneca\*、Bayer、Boehringer Ingelheim、CSL、Eledon Pharmaceuticals、Galderma、Merck、Menarini 和 ProKidney 的资助或合同;阿斯利康的咨询费;阿斯利康和勃林格殷格翰的旅行支持;来自阿斯利康、勃林格殷格翰和美纳里尼的演讲者酬金以及担任 Dimerix、Eledon Pharmaceutical

s、Pthalys 的顾问委员会成员

*Pharma、ProKidney 和 Vertex Pharmaceuticals。*

*\*支付给机构的货币。*

#### KDIGO 主席



Michel Jadoul, 医学博士, 担任圣卢克临床大学肾脏病科主任 20 年 (2003-2023), 现在是比利时布鲁塞尔大学库卢温大学年轻的名誉临床教授。他的临床活动仍然包括对接受血液透析的慢性肾病患者的随访。

他的研究兴趣涵盖血液透析的各种并发症, 包括丙型肝炎、肾移植后的心血管并发症、各种药物原因

撒哈拉以南非洲的肾毒性和 CKD 流行病学。

Jadoul 教授(合著者)发表了 360 多篇科学论文, 其中大部分发表在主要肾脏病学期刊上。他是《肾脏病透析》移植的副主编。2008年, 他获得国家肾脏基金会国际杰出勋章, 并担任欧洲肾脏协会理事会成员(2013-2016)。Jadoul 教授共同主持了 2008 年、2018 年和 2022 年版《肾脏疾病:改善全球结果 (KDIGO) 慢性肾脏病指南中的丙型肝炎病毒》的制定, 并自 2019 年 1 月 1 日起担任 KDIGO 联合主席。

*MJ 报告从阿斯利达、阿斯利康\*、拜耳\* 和勃林格殷格翰\* 收取咨询费;来自 Astellas、AstraZeneca、Boehringer Ingelheim、GlaxoSmithKline、Menarini 和 STADA Eurogenerics 的演讲者酬金;STADA-Eurogenerics\* 为专家证词提供资金;阿斯利康和勃林格殷格翰的旅行支持\*;并担任勃林格殷格翰、CSL Vifor 和诺和诺德的顾问委员会成员。*

*\*支付给机构的货币。*



Morgan E. Grams, 医学博士、博士、MHS, 是一名肾脏病学家、受过博士培训的流行病学家, 也是纽约大学医学与人口健康系的 Susan 和 Morris Mark 教授, 她在那里帮助领导精密医学系, 这是一个多学科研究单位。博士。格拉斯是 Co-

慢性肾脏病预后联盟的主要研究员, 该联盟来自全球的 3000 万以上参与者、100 个队列和 250 名研究人员组成。她的研究涵盖慢性肾脏病的流行病学、药物流行病学、现实世界证据分析以及多模式组学、组织学和影像学数据的整合。她是 2018 年美国肾脏病学会 (ASN)/ 美国心脏协会肾脏委员会颁发的年轻研究者奖的获得者, 这是 45 岁以下研究者的最高奖项, 并且她是美国临床研究学会的成员。她的正式培训是在耶鲁大学、哥伦比亚大学和约翰·霍普金斯大学完成的。她目前是肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 联合主席。

*MEG 报告接受美国国立卫生研究院\* 和国家肾脏基金会 (NKF)\* 的资助或合同;华盛顿大学演讲者酬金;以及 ASN、KDIGO 和 NKF 的旅行支持;并担任肾脏研究所、最佳衰老研究所和美国肾脏疾病系统顾问委员会成员。*

*\*支付给机构的货币。*

## 方法委员会代表



Elie A. Akl, 医学博士、公共卫生硕士、博士, 是黎巴嫩贝鲁特美国大学 (AUB) 的医学任教和研究副校长。他是 AUB GRADE 中心普通内科和老年病科的创始负责人, 也是 AUB GRADE 中心的创始司长。他是国际性的

因其在证据综合、实践指南制定和利益冲突管理方面的专业知识而得到认可。他发表了 550 多篇同行评审论文, 自 2015 年以来每年被 Clarivate 列为“高度引用的研究人员”之一(全球科学家前 0.1%)。他担任许多指南制定小组的指南方法学家, 包括世界卫生组织 (WHO)。在世界卫生组织, 他是药物评估专家咨询小组(基本药物清单)的联合主席, 也是国际临床试验注册平台咨询小组的成员。他是 GRADE 执行委员会和指南国际网络董事会的成员。

*EAA* 宣布不存在利益冲突。

## 证据审查小组



Karen A. Robinson 博士, 医学博士, 约翰·霍普金斯大学医学院医学系, 马里兰州巴尔的摩美国, 联合任命于该校彭博公共卫生学院流行病学系和卫生政策与管理系。

博士 Robinson 对临床决策中证据的使用进行系统审查和研究。她是约翰·霍普金斯大学循证实践中心 (EPC) 的司长, 并在 EPC 计划内担任副编辑和方法指导委员会成员。20 多年来, 她一直是 Cochrane 的积极成员, 担任 2 个综述组(包括方法论审阅组)的系统综述作者、方法研究员和编辑。在指南国际网络内, 她在技术组和北美组的指导委员会任职。她还曾在 6 个美国国家科学院小组任职, 审查环境保护局和国防部等机构使用的决策证据综合方法。博士。罗宾逊是创始指导小组成员, 也是循证研究网络的现任主席。

*KAR* 报告接受肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 的旅行支持。

Lisa M. Wilson, ScM, 是约翰·霍普金斯彭博公共卫生学院健康政策和管理高级研究助理, 马里兰州巴尔的摩, 美国。她自 2004 年以来一直在约翰·霍普金斯大学循证实践中心工作, 管理过 25 多个系统审查和多个方法项目。作为证据审查小组的联合调查员, 她参与了审查的各个方面, 并带头起草综合部分、进行荟萃分析和起草证据概况。

*LMW* 报告接受肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 的旅行支持。



Renee F. Wilson, 理学硕士, 约翰·霍普金斯大学循证实践中心高级研究助理, 马里兰州巴尔的摩美国。她在系统评价方法和使用多个数据库开发综合文献检索策略方面拥有丰富的经验。

她管理并参与了许多大型多学科合作项目。除了与循证实践中心的工作外, 她还参与了以患者为中心的结果研究所赞助的一项项目, 为指南开发人员为患有多种慢性病的个体撰写指南制定方法; 在马里兰大学护理学院工作, 评估护士主导的护理与医生主导的护理相比的有效性; 协助为医疗技术中心工作组创建有效性指导文件; 与世界卫生组织合作开展了一项以 2019 冠状病毒病大流行期间患者安全为中心的项目; 并参与了 2 肾脏疾病:改善全球结果 (KDIGO) 指南的证据审查小组。

*RWF* 宣布不存在利益冲突。



Dipal M. Patel, 医学博士、哲学博士, 是约翰·霍普金斯大学肾脏病学的助理医学教授, 马里兰州巴尔的摩美国。她是一名执业肾病专家, 致力于改善肾病患者的护理, 包括实施患者报告的结果措施

肾脏病护理中以人为本的做法。她担任证据审查小组的内部顾问。

*DMP* 宣布不存在利益冲突。



Troy Gharibani, BS, BA, 是约翰·霍普金斯彭博公共卫生学院的研究助理, 马里兰州巴尔的摩, 美国。他自 2022 年以来一直与约翰·霍普金斯循证实践中心合作, 在那里他在系统评价的各个方面获得了经验, 包括制定

多个数据库中的搜索策略、筛选和数据提取、质量评估和数据综合。他在马里兰州大学学院帕克分校学习神经生物学和英语 美国。他曾担任证据审查小组的研究助理。

*TG宣布不存在利益冲突。*



徐浩杨, 硕士, 马里兰州巴尔的摩约翰·霍普金斯彭博公共卫生学院卫生政策与管理系研究助理 美国。他在马里兰州巴尔的摩约翰·霍普金斯彭博公共卫生学院完成了公共生理学硕士学位,

美国, 重点关注社会和行为干预。先生。杨自 2022 年以来一直参与肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 贫血系统评价和指南制定项目。他还受雇于肯尼迪·克里格研究所, 在那里他提供基于证据的健康政策和干预措施的统计解决方案和研究导师, 以改善不同社区的生命健康结果。

*XY宣布不存在利益冲突。*



贾元熙博士, 毕业于约翰·霍普金斯彭博公共卫生学院流行病学博士学位, 并在马里兰州巴尔的摩约翰·霍普金斯医学院完成了博士后研究, 美国。现任国立大学医学院高级研究员

新加坡。他的研究兴趣包括旨在提高随机临床试验质量和减少临床证据偏倚的荟萃研究, 并在《BMJ》、JAMA Network Open 和 BMC Medicine 等领先期刊上发表。

*YJ宣布不存在利益冲突。*

# 致谢

特别感谢 KDIGO 联合主席 Morgan E. Grams 和 Michel Jadoul 以及即将卸任的联合主席 Wolfgang C. Winkelmayer 在本指南制定过程中提供的宝贵监督。特别感谢梅丽莎·汤普森、迈克尔·张、詹妮弗·金以及凯伦·A·罗宾逊、丽莎·M·威尔逊、蕾妮

F. Wilson、Dipal M. Patel、Troy Gharibani、Xuhao Yang、Yuanxi Jia 对现有证据的严格评估做出了重大贡献。我们还感谢黛比·梅泽尔斯对本指南中展示的艺术品做出的重要贡献。

以下个人和组织在指南草案公开审查期间提供了反馈:

Saade Abboud、Dr Aissani、Zafar Ali、Shareef Allabi b、Amgen、Mabel Aoun、Mustafa Arici、Mariano Arriola、Astellas Pharma、阿斯利康香港有限公司、Randa Ataya、Aya Atef、Linda Awdishu、Peter Barany、Hiram Barrios、Abdulgader Basamad、Rommel Bataclan、Sherilene Cheryl Benjamin、Brahim Benziane、Anatole Besarab、Raja Bhadra、Evaristus Brama、Tricya Bueloni、Hugo Cilocioni、Rolando Claire Del Granado、Badri Dandapani、Lucia De Nicola、Filippo De Stefano、John Doran、Tilman Drücke、Kai Uwe Eckardt、Mahmoud Elkot、Alondra Yaneli Espinal Campa、Eugenia Espinel、Josepha M. Esposito、Anam Fatima、Labdi Fatima、Jorge Fernandez、

FibroGen 中国医疗技术开发有限公司，多尼亚·乔治、拉斐尔·阿尔贝托·戈麦斯、杰弗里·哈、谢里福尔·哈克、奥萨马·哈桑、冈纳·亨里克·海因、克里斯蒂安·冈萨雷斯·埃尔南德斯、斯瓦普尼尔·希雷马、阿斯图玛·伊洛迪贝、萨凯娜·贾汉、鲁梅扎·卡扎诺·格鲁、迪内什·胡拉尔、基奥瓦·基林、卡姆雷什·库马尔、埃德加·莱尔马、弗朗西斯科·洛塔利、安露·努内斯、Nwawueze·安德鲁·埃法姆·奥科塔、乌戈奇·奥努、赫巴·奥萨马、阿德里安娜·佩尔萨、努里亚·索莱达·佩雷斯·罗马诺、Pharmacosmos、卡洛斯·庞斯、约瑟·波特莱斯、阮·奎恩、尼古拉斯·罗伯托、迈克尔·罗科、罗氏、乔治·罗里维、克里斯蒂安·罗伯特、迈克尔·罗科、乔治·罗里维、克里斯蒂安·罗伯特、迈克尔·罗科、尼古拉斯·罗布尔斯、尼古拉斯·罗布尔斯、费尔南多·萨尼斯·卡斯蒂略、阿尼·萨尔吉亚

参与公开审查并不一定代表上述个人或其所代表的组织或机构对本报告内容的认可。

# 参考

- Wong MMY, Tu C, Li Y 等. 慢性肾脏病结果和实践模式研究中 3-5N D 期慢性肾脏病患者的贫血和缺铁:通常未测量, 治疗方式多样. *临床肾脏 J*.2020;13:613–624.
- Moreno F, Lopez Gomez JM, Sanz-Guajardo D 等. 西班牙肾病患者生活质量合作研究组. 透析患者的生活质量:西班牙多中心研究. *肾表盘移植*. 1996;11(补充2):125–129.
- van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B 等. 慢性肾病和贫血对健康相关生活质量和工作生产力的影响:跨国现实世界数据分析. *BMC 肾病*. 2020;21:88.
- Astor BC, Coresh J, Heiss G 等. 肾功能和贫血是冠心病和死亡的危险因素:社区动脉粥样硬化风险 (ARIC) 研究. *我是心 J*.2006;151:492–500.
- Laminato L, James G, van Haalen H 等. 大型 超声 医疗保健系统数据库中非透析 CKD 贫血患者的流行病学和结果:一项回顾性观察研究. *BMC 肾病*. 2022;23:166.
- Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G 等. 肾功能下降和贫血是左心室功能障碍患者死亡的危险因素. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:955–962.
- Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K 等. 贫血与中度和重度慢性肾病男性预后的关系. *肾脏国际*. 2006;69:560–564.
- Thorp 机器学习, Johnson ES, Yang X, et al. 贫血对慢性肾病患者死亡率、心血管住院率和终末期肾病的影响. *肾脏病学(卡尔顿)*. 2009;14: 240–246.
- Nisenson 雄激素受体, Wade S, Goodnough T 等. 参保人群贫血的经济负担. *J 管理护理药理学杂志*. 2005;11:565–574.
- Levin A, Thompson 完全缓解, Ethier J 等. 早期肾病患者左心室质量指数升高:血红蛋白下降的影响. *Am J 肾病杂志*. 1999;34:125–134.
- Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Yang J, et al. 慢性肾病贫血与认知能力下降风险. *BMC 肾病*. 2016;17:13.
- Koyama AK, Nee R, Yu W 等. 贫血在患有 CKD 的老年患者痴呆风险中的作用. *Am J 肾病杂志*. 2023;82:706–714.
- He J, Shlipak M, Anderson A, et al. 慢性肾病患者心力衰竭的危险因素:CRIC(慢性肾功能不全队列)研究. *J Am 心脏协会*. 2017;6:e005336.
- Vinke JSJ, Wouters H, Stam SP 等. 血红蛋白水平降低与肾移植受者肌肉质量和力量降低有关. *J 恶病质肌肉减少症杂志*. 2022;13:2044–2053.
- 世界卫生组织. 营养性贫血:世界卫生组织科学小组的报告. 世界卫生组织技术代表. 1968;405:5–37.
- Farrington DK, Sang Y, Grams ME 等. 按肾功能水平划分的美国 50 0 万参保患者的贫血患病率、类型和相关风险. *Am J 肾病杂志*. 2023;81:201–209.e201.
- Kovesdy CP, Davis JR, Duling I 等. 美国人口代表性样本中患有慢性肾病的成人贫血患病率:1999–2018 年全国健康和营养检查调查分析. *临床肾脏 J*. 2023;16:303–311.
- Staples AO, Wong CS, Smith JM 等. 儿童慢性肾病贫血与住院风险. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:48–56.
- Minutolo R, Grandalano G, Di Rienzo P 等. 非透析依赖性慢性肾病患者贫血的患病率、发病率和治疗:意大利一项回顾性真实世界研究的结果. *J 肾病*. 2023;36:347–357.
- Kimura T, Snijder R, Nozaki K. 日本人群 CKD 和贫血的诊断模式. *肾脏国际代表*. 2020;5:694–705.
- Cases-Amenos A, Martinez-Castelao A, Fort-Ros J 等. 加泰罗尼亚未接受透析的 3-5 期慢性肾病患者贫血患病率及其临床管理:MICENAS I 研究. *肾脏病学*. 2014;34:189–198.
- Nalado AM, Mahlangu JN, Waziri B 等. 慢性肾病患者贫血的种族患病率和贫血预测因素
- 南非约翰内斯堡的三级医院. *国际肾病病杂志*. 2019;12:19–32.
- Awan AA, Walther CP, Richardson PA 等. 非透析依赖性慢性肾病中绝对性和功能性缺铁性贫血的患病率、相关性和结果. *肾表盘移植*. 2021;36:129–136.
- Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M 等. 非透析慢性肾病 (CKD) 患者的贫血管理:肾脏诊所的多中心前瞻性研究. *肾表盘移植*. 2013;28:3035–3045.
- 美国肾脏数据系统. 2017 年 USRDS 年度数据报告:美国肾脏疾病流行病学. 美国国立卫生研究院、美国国立消化和肾脏疾病研究所;2017.
- Taderegew MM, Wondie A, Terefe TF 等. 撒哈拉以南非洲国家慢性肾病患者贫血及其预测因素:系统评价和荟萃分析. *公共科学图书馆一号*. 2023;18:e0280817.
- Sofue T, Nakagawa N, Kanda E 等. 日本慢性肾病患者贫血患病率:一项使用日本慢性肾病数据库 (J-CKD-DB) 数据的全国性横断面队列研究. *公共科学图书馆一号*. 2020;15:e0236132.
- Schechter A, Gafer-Gvili A, Shepshelovich D 等. 肾移植后贫血:严重程度、原因及其与移植物和患者生存的关系. *BMC 肾病*. 2019;20:51.
- 巴比特 JL, 林 HY. CKD 贫血的机制. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1631–1634.
- 库里 MJ, 哈塞 VH. 肾脏疾病贫血:利用缺氧反应进行治疗. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:394–410.
- Gafer-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. 慢性肾病中的缺铁性贫血. *血液学报*. 2019;142:44–50.
- Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC 等. 贫血对透析 CKD 患者的经济和生活质量负担:系统评价. *J 医学生态学杂志*. 2019;22:593–604.
- Seikaly MG, Salhab N, Gipson D 等. 慢性肾病儿童的体格:NAPRT CS 数据库分析. *儿科肾病*. 2006;21:793–799.
- Slickers J, Duquette P, Hooper S 等. 慢性肾病儿童神经认知缺陷的临床预测因素. *儿科肾病*. 2007;22:565–572.
- Elliott S, Tomita D, Endre Z. 红细胞生成刺激剂和肾脏保护:荟萃分析. *BMC 肾病*. 2017;18:14.
- Habas E Sr, Al Adab A, Arryes M 等. 贫血和缺氧对慢性肾病发病和进展的影响:回顾和更新. *库鲁乌斯*. 2023;15:e46736.
- Iseki K, Kohagura K. 贫血是慢性肾脏病的危险因素. *肾脏国际增刊*. 2007;107:S4–S9.
- Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S 等. 2 型糖尿病和肾病患者贫血和终末期肾病. *肾脏国际*. 2004;66:1131–1138.
- Kawada N, Moriyama T, Ichimaru N 等. 移植后患者贫血对生活质量的负面影响及其通过给予重组人促红细胞生成素完全纠正贫血来改善生活质量. *临床实验肾病*. 2009;13:355–360.
- Molina M, Sorolla C, Samsó E 等. 长期肾移植患者的生活质量:一个有争议的话题. *移植过程*. 2022;54: 91–93.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY 等. 达贝泊汀  $\alpha$  治疗 2 型糖尿病和慢性肾病的试验. *《新英格兰医学杂志》* 2009;361:2019–2032.
- Eisenga MF, Minovic I, Berger SP 等. 肾移植受者的缺铁、贫血和死亡率. *国际翻译*. 2016;29:1176–1183.
- Guedes M, Muenz DG, Zee J 等. 血清铁储存生物标志物与非透析 CKD 患者(无论是否患有贫血)全因死亡率和心血管事件风险增加相关. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:2020–2030.
- Bullock GC, Delehanty LL, Talbot AL 等. 铁通过一种新型乌头碱相关调控途径控制红系发育. *血*. 2010;116:97–108.

45. Khalil S, Delehanty L, Grado S 等. 铁对红细胞生成的调节与 Scribble 介导的促红细胞生成素受体控制有关. *实验医学杂志*. 2018;215:661–679.
46. Khalil S, Holy M, Grado S 等. 通过转铁蛋白受体 2 的溶酶体运输来输送红细胞铁的特殊途径. *血液高级*. 2017;1:1181–1194.
47. Richardson CL, Delehanty LL, Bullock GC 等. 异柠檬酸盐通过抑制红细胞铁限制反应来改善贫血. *J 临床投资*. 2013;123:3614–3623.
48. Talbot AL, Bullock GC, Delehanty LL 等. 红细胞生成的乌头碱调节与促红细胞生成素诱导的 ERK 信号传导中的一种新型许可功能相关. *公共科学图书馆一号*. 2011;6:e23850.
49. Stancu S, Barsan L, Stanciu A, et al. 贫血非透析慢性肾病患者对铁剂治疗的反应能否预测? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:409–416.
50. Mast 不良事件, Blinder MA, Gronowski AM 等. 可溶性转铁蛋白受体在多个人群中的临床应用及其与血清铁蛋白的比较. *临床化学*. 1998;44:45–51.
51. Coyne D. 铁指数:它们真正意味着什么? *肾脏国际增刊*. 2006;101:S4–S8.
52. Cho ME, Hansen JL, Peters CB 等. 患有透析前慢性肾病的糖尿病和非糖尿病退伍军人的铁状态异常与死亡风险增加有关. *肾脏国际*. 2019;96: 750–760.
53. Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P 等. 不同铁缺乏临界值与慢性肾病不良后果的关系. *BMC 肾病*. 2018;19:225.
54. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC 等. 根据心力衰竭患者骨髓铁染色的金标准定义铁缺乏. *Circ 心力衰竭*. 2018;11:e004519.
55. 贝萨拉布 A, 德鲁克 TB. 转铁蛋白饱和度作为慢性肾病“充足”指标的问题. *肾表盘移植*. 2021;36:1377–1383.
56. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI 等. 1988-2004 年全国健康和营养检查调查中慢性肾病的铁指数. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:57–61.
57. Iimori S, Naito S, Noda Y 等. 日本 中新就诊的慢性肾病患者贫血管理和死亡风险:CKDROUTE 研究. *肾脏病学(卡尔顿)*. 2015;20:601–608.
58. 美国肾脏数据系统. 2018 年 USRDS 年度数据报告:美国肾脏疾病流行病学. 美国国立卫生研究院、美国国立消化和肾脏疾病研究所;2018.
59. Hamano T, Fujii N, Hayashi T 等. 日本全国透析登记处铁标红细胞生成铁标志物的阈值. *肾脏国际增刊(2011)*. 2015;(5):23–32.
60. Ayerdem G, van Hassel G, Vinke JSJ 等. 肾移植受者肾功能各层铁缺乏, 伴或不伴贫血. *肾表盘移植*. 2021;36:2342–2344.
61. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, et al. 长期肾移植受者的贫血和铁缺乏. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:794–797.
62. Vinke JSJ, Francke MI, Eisenga MF 等. 肾移植后铁缺乏. *肾表盘移植*. 2021;36:1976–1985.
63. Besarab A, Ayyoub F. 肾脏疾病中的贫血. 见:Schrier RW, 编辑. *肾脏和泌尿道疾病*. 第八版. 利普金科特威廉姆斯和威尔金斯;2007:2406–2430.
64. Yang JY, Lee 甲状腺癌, Montez-Rath ME 等. 透析患者急性非静脉曲张上消化道出血的趋势. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:495–506.
65. Douwes RM, Vinke JSJ, Gomes-Neto AW 等. 质子泵抑制剂类型与肾移植受者铁缺乏风险——来自 TransplantLines Biobank 和队列研究的结果. *国际翻译*. 2021;34:2305–2316.
66. Pasicha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU 等. 铁缺乏. *《柳叶刀》*. 2021;397:233–248.
67. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. 铁调素通过与铁转运蛋白结合并诱导其内化来调节细胞铁外流. *科学*. 2004;306:2090–2093.
68. 吉雷利 D, 内梅特 E, 斯威克斯 DW. 铁调素诊断铁缺乏症. *血*. 2016;127:2809–2813.
69. Zaritsky J, Young B, Wang HJ 等. 铁调素——慢性肾病铁状态的潜在新型生物标志物. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1051–1056.
70. Colucci S, Pagani A, Pettinato M 等. 免疫亲和素 FKBP12 通过结合肝细胞中的 BMP I 型受体 ALK2 来抑制铁调素表达. *血*. 2017;130:2111–2120.
71. Guedes M, Muenz D, Zee J 等. 血清铁储存生物标志物与患有或不患有贫血的非透析依赖性慢性肾病患者较差的身体健康相关生活质量相关. *肾表盘移植*. 2021;36:1694–1703.
72. Kang SH, Kim BY, Son EJ 等. 慢性血液透析患者铁状态与生存的关系. *营养素*. 2023;15:2577.
73. Sato M, Hanafusa N, Tsuchiya K 等. 转铁蛋白饱和度对维持性血液透析患者全因死亡率的影响. *血净化器*. 2019;48:158–166.
74. Koo HM, Kim CH, Doh FM 等. 初始转铁蛋白饱和度与开始透析患者心血管参数和预后的关系. *公共科学图书馆一号*. 2014;9:e87731.
75. Winkelmayer WC, Lopez M, Kramar R 等. 低色素红细胞百分比是肾移植受者死亡的独立危险因素. *Am J 移植*. 2004;4:2075–2081.
76. Vinke JSJ, Zengs AL, Buunk AM 等. 肾移植受者铁缺乏与认知功能:移植Lines Biobank 和队列研究的结果. *肾表盘移植*. 2023;38:1719–1728.
77. Kremer D, Knobbe TJ, Vinke JSJ 等. 肾移植受者的铁缺乏、贫血和患者报告的结果. *Am J 移植*. 2024;24:1456–1466.
78. Ko CW, Siddique SM, Patel A 等. 额外基因组改变 临床诊疗指南 缺铁性贫血的胃肠道评估. *胃肠病学*. 2020;159:1085–1094.
79. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I 等. Roxadustat (FG-4592):纠正透析患者贫血. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1225–1233.
80. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, et al. 血液透析患者尿毒症缺铁性贫血的矫正:一项前瞻性研究. *肾单位*. 1998;79:299–305.
81. Fukugawa M, Kasuga H, Joseph D 等. SBR759(一种新型无钙、铁(III)磷酸盐结合剂)与安慰剂相比,在接受维持性肾脏替代治疗的日本慢性肾病患者中的疗效和安全性. *临床实验肾病*. 2014;18:135–143.
82. Koiwa F, Terao A. PA21 对日本血液透析高磷血症患者的剂量反应疗效和安全性:一项随机、安慰剂对照、双盲 II 期研究. *临床实验肾病*. 2017;21:513–522.
83. Lee 计算机断层扫描, Wu IW, Chiang SS 等. 口服柠檬酸铁对血液透析患者血清磷的影响:多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究. *J 肾病*. 2015;28:105–113.
84. Markowitz GS, Kahn GA, Feingold 放射性食管炎 等. 对接受重组人促红细胞生成素的血液透析患者口服铁剂治疗效果的评估. *临床肾病*. 1997;48:34–40.
85. Sampson M, Faria N, Powell JJ 等. PT20(一种铁磷酸盐结合剂)治疗高磷血症的疗效和安全性:一项针对血液透析依赖性慢性肾病患者随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围 IIb 期研究. *肾表盘移植*. 2021;36:1399–1407.
86. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T 等. 口服 JTT-751(柠檬酸铁)对血液透析患者高磷血症的影响:随机、双盲、安慰剂对照试验结果. *我是 J Nephrol*. 2012;36:478–487.
87. Abdul Gafor AH, Subramaniam R, Hadi F 等. 网织红细胞血红蛋白含量在血液透析患者缺铁性贫血治疗中的作用. *肾泌尿素月刊*. 2018;10:e65829.
88. Charytan C, Bernardo MV, Koch TA 等. 静脉注射羧基麦芽糖铁与标准医疗护理治疗慢性肾病患者缺铁性贫血:一项随机、主动对照、多中心研究. *肾表盘移植*. 2013;28:953–964.
89. Coyne DW, Kapainoan T, Suki W 等. 葡萄糖酸铁对血清铁蛋白高、转铁蛋白饱和度低的贫血血液透析患者有效:透析患者对铁蛋白升高静脉铁剂反应 (DRIVE) 研究结果. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18: 975–984.
90. 邓 Y, 吴 J, 贾 Q. 静脉注射蔗糖铁对患有不宁腿综合征(RLS)的血液透析患者的疗效:一项随机、安慰剂对照研究. *医学科学监测*. 2017;23:1254–1260.
91. Fishbane SN, Singh AK, Cournoyer SH 等. 通过透析液给药柠檬酸焦磷酸铁(Triferic)可维持血红蛋白和铁

- 慢性血液透析患者的平衡。肾表盘移植。2015;30:2019–2026.
92. Gupta A, Lin V, Guss C 等。透析液给药柠檬酸铁焦磷酸盐可减少血液透析患者的红细胞生成刺激剂使用并维持血红蛋白。肾脏国际。2015;88:1187–1194.
  93. Kaopian T, O'Mara NB, Singh AK 等。葡萄糖酸铁可降低铁蛋白升高的血液透析患者对促红细胞生成素的需求。J Am Soc Nephrol. 2008;19:372–379.
  94. Kuo KL, Hung SC, Wei YH 等。静脉注射铁剂会加剧慢性血液透析患者外周血淋巴细胞的氧化 DNA 损伤。J Am Soc Nephrol. 2008;19:1817–1826.
  95. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, et al. 一项针对 ESRD 和不宁腿综合征患者静脉注射右旋糖酐铁治疗的双盲、安慰剂对照试验。Am J 肾病杂志。2004;43:663–670.
  96. Sonnweber T, Theurl I, Seifert M 等。铁剂治疗对透析患者免疫效应功能和循环单核细胞铁状态的影响。肾表盘移植。2011;26:977–987.
  97. Weiss G, Meusburger E, Radacher G, et al. 铁治疗对接受重组人促红细胞生成素的 ESRD 患者循环细胞因子水平的影响。肾脏国际。2003;64:572–578.
  98. Yin L, Chen X, Chen J, et al. [多频低剂量静脉铁剂对维持性血液透析患者氧化应激的影响]. 中南大学学报一学版。2012;37:844–848[中文]。
  99. Besarab A, Amin N, Ahsan M 等。血液透析患者静脉铁剂治疗优化促红细胞生成素治疗。J Am Soc Nephrol. 2000;11:530–538.
  100. Chow JSF, Rayment G, SanMiguel S 等。接受促红细胞生成素的血液透析患者持续与间歇静脉铁剂给药:一项随机对照研究。澳大利亚肾脏学会 J.2005;1:14.
  101. DeVita MV, Frumkin D, Mittal S 等。静脉注射右旋糖酐铁以提高铁蛋白浓度可降低血液透析患者的促红细胞生成素需求。临床肾病。2003;60:335–340.
  102. Jhund PS, Petrie MC, Robertson M 等。接受血液透析的成人心力衰竭住院情况及静脉铁剂治疗的效果。JACC 心力衰竭。2021;9:518–527.
  103. Kao HH, Chen KS, Tsai CJ 等。接受促红细胞生成素治疗的血液透析患者肠外补铁的临床特点。昌庚医学杂志。2000;23:608–613.
  104. Macdougall IC, Bhandari S, 白种人 C 等。血液透析患者的静脉铁剂剂量和感染风险:PIVOTAL 试验的预先指定二次分析。J Am Soc Nephrol. 2020;31:1118–1127.
  105. Macdougall IC, 白种人 C, Anker SD 等。维持性血液透析患者的静脉铁剂治疗。《新英格兰医学杂志》2019;380:447–458.
  106. Mark PB, Jhund PS, Walters 分子学反应 等。血液透析患者随机接受不同静脉铁剂策略的卒中:PIVOTAL 试验的预先指定分析。肾360。2021;2:1761–1769.
  107. Petrie MC, Jhund PS, Connolly E 等。高剂量静脉铁剂可降低血液透析患者的心肌梗死。心血管研究。2023;119:213–220.
  108. Ruiz-Jaramillo Mde L, Guizar-Mendoza JM, Gutierrez-Navarro Mde J 等。血液透析儿童的间歇性铁剂治疗与维持性铁剂治疗:一项随机研究。儿科肾病。2004;19:77–81.
  109. Susantitaphong P, Siribumrungwong M, Takkavatakam K 等。维持性静脉铁剂治疗对慢性血液透析患者促红细胞生成素剂量的影响:一项多中心随机对照试验。Can J 肾脏健康疾病。2020;7:2054358120933397.
  110. O'Lone E, Viecelli AK, Craig JC 等。建立血液透析试验的核心心血管结果指标:国际共识研讨会报告。Am J 肾病杂志。2020;76:109–120.
  111. Li X, Cole SR, Kshirsagar AV 等。血液透析患者动态静脉铁剂给药策略 安全性。Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:728–737.
  112. 吉尔斯皮 RS, 沃尔夫 FM. 小儿血液透析患者的静脉铁剂治疗:荟萃分析。儿科肾病。2004;19:662–666.
  113. Tenbrock K, Muller-Berghaus J, Michalk D, et al. 静脉铁剂治疗血液透析儿童肾性贫血。儿科肾病。1999;13:580–582.
  114. Warady BA, Kausz A, Lerner G 等。儿科血液透析人群的铁治疗。儿科肾病。2004;19:655–661.
  115. 戈德斯坦 SL, 莫里斯 D, 瓦拉迪 BA. 比较 3 种蔗糖铁维持方案对 CKD 儿童、青少年和年轻人的安全性和有效性:一项随机对照试验。Am J 肾病杂志。2013;61:588–597.
  116. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. 通过使用长期静脉补铁来减少重组人促红细胞生成素的剂量。Am J 肾病杂志。1995;26:41–46.
  117. Fukua W, Hasuike Y, Yamakawa T 等。口服与静脉补铁治疗维持性血液透析患者缺铁性贫血的比较——对成纤维细胞生长因子 23 代谢的影响。J Ren Nutr. 2018;28:270–277.
  118. Kotaki M, Uday K, Henriquez M 等。接受促红细胞生成素的血液透析患者静脉铁剂维持治疗。临床肾病。1997;48:63–64.
  119. 李H, 王SX. 中国血液透析肾性贫血患者静脉注射蔗糖铁。血净化器。2008;26:151–156.
  120. 李H, 王SX. [肾性贫血维持性透析患者静脉注射蔗糖铁:临床研究]. 中华医学杂志。2009;89:457–462[中文]。
  121. Nisenson 雄激素受体, Lindsay RM, Swan S 等。蔗糖中葡萄糖酸钠复合物对血液透析患者安全有效:北美临床试验。Am J 肾病杂志。1999;33:471–482.
  122. Provenzano R, Schiller B, Rao M 等。ferumoxytol 作为血液透析患者静脉补铁治疗。Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:386–393.
  123. Ragab M, Mahmoud K, Ragab A. 定期血液透析儿童维持静脉注射蔗糖铁治疗。医学科学杂志。2007;7:1112–1116.
  124. Tsuchida A, Paudyal B, Paudyal P 等。口服铁剂对使用超滤透析液的长期血液透析患者贫血的有效性。实验医学。2010;1:777–781.
  125. Ambarsari CG, Trihono PP, Kadaristiana A 等。低剂量维持性静脉铁剂治疗可预防接受慢性血液透析的终末期肾病儿童贫血。国际肾病杂志。2020;2020:3067453.
  126. Warady BA, Zobrist RH, Wu J, et al. 葡萄糖酸铁钠复合物治疗血液透析贫血儿童。儿科肾病。2005;20:1320–1327.
  127. Auerbach M, Macdougall I. 可用的静脉铁剂配方:历史、功效和毒理学。血液国际。2017;21(补充1):S83–S92.
  128. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G 等。羧基麦芽糖铁在心力衰竭和缺铁患者中的作用。《新英格兰医学杂志》2009;361:2436–2448.
  129. Barish CF, Koch T, Butcher A 等。安全性 静脉注射羧基麦芽糖铁 (750 mg) 治疗缺铁性贫血的疗效:两项随机对照试验。贫血。2012;2012:172104.
  130. Bhandari S, Allgar V, Lamplugh A, et al. 一项多中心前瞻性双盲随机对照试验, 对缺铁但非贫血的慢性肾病患者进行静脉铁剂(铁地索马托糖 (FDI)) 治疗功能状态。BMC 肾病。2021;22:115.
  131. Block GA, Fishbane S, Rodriguez M 等。一项为期 12 周、双盲、安慰剂对照试验, 研究柠檬酸铁治疗 CKD 3-5 期患者缺铁性贫血并降低血清磷酸盐水平。Am J 肾病杂志。2015;65:728–736.
  132. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K 等。静脉注射羧基麦芽糖铁对慢性心力衰竭和缺铁患者健康相关生活质量的影响:FAIR-HF 研究的亚分析。欧洲心脏 J.2013;34:30–38.
  133. Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. 柠檬酸铁对非透析依赖性 CKD 和缺铁性贫血患者的影响。J Am Soc Nephrol. 2017;28:1851–1858.
  134. Greenwood SA, Oliveira BA, Asgari E 等。一项关于静脉补铁和运动对缺铁性贫血 CKD 患者运动能力的随机试验。肾脏国际代表。2023;8:1496–1505.
  135. Iguchi A, Yamamoto S, Yamazaki M 等。水合柠檬酸铁对磷正常且缺铁的非透析依赖性慢性肾病患者 FGF23 和 PTH 水平的影响。临床实验肾病。2018;22:789–796.
  136. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M 等。静脉注射羧基麦芽糖铁对缺铁急性心力衰竭患者健康相关生活质量的影响:AFFIRM-AHF 研究结果。欧洲心脏 J.2021;42:3011–3020.
  137. Macdougall IC, Ponikowski P, Stack AG 等。羧基麦芽糖铁在住院心力衰竭和肾功能下降的缺铁患者中的作用。Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18:1124–1134.
  138. Mudge DW, Atcheson B, Taylor PJ 等。口服铁剂对肾脏中霉酚酸酯吸收的影响

- 移植受者:一项随机对照试验。移植。2004;77:206–209.
139. Pergola PE, Kopyt NP. 口服甘露醇铁治疗 CKD 患者缺铁性贫血:一项随机试验和开放标签扩展。Am J 肾病杂志。2021;78:846–856. e841.
  140. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC 等。静脉注射羧基麦芽糖铁对肾功能的影响:FAIR-HF 研究分析。欧洲心力衰竭杂志。2015;17:329–339.
  141. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD 等。羧基麦芽糖铁治疗急性心力衰竭出院时缺铁:一项多中心、双盲、随机对照试验。《柳叶刀》。2020;396:1895–1904.
  142. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. 长期静脉注射羧基麦芽糖铁治疗对有症状的心力衰竭和缺铁患者的有益效果。欧洲心脏 J。2015;36:657–668.
  143. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. 接受静脉铁剂治疗的心力衰竭和慢性肾病缺铁患者超声心动图参数的变化。心肺循环。2015;24: 686–695.
  144. 托布利 JE, 迪根纳罗 FP. 静脉补铁对射血分数降低的心力衰竭 缺铁和轻度肾功能不全患者总生存率和住院治疗的长期影响:一项开放标签 5 年随访观察。J 临床诊断研究。2017;11:18–24.
  145. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P 等。静脉注射铁剂可降低慢性心力衰竭和肾功能不全贫血患者的 NT-前脑钠肽水平。J Am Coll Cardio l。2007;50:1657–1665.
  146. Vinke JSJ, Altulea DHA, Eisenga MF 等。羧基麦芽糖铁和 SARS-C oV-2 疫苗接种诱导的缺铁肾移植受者的免疫原性:COVAC-EFFECT 随机对照试验。前免疫学。2022;13:1017178.
  147. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T 等。水合柠檬酸铁治疗非透析依赖性 CKD 高磷血症。Clin J Am Soc Nephrol。2014;9:543–552.
  148. von Haehling S, Doehner W, Evertz R 等。羧基麦芽糖铁与射血分数保留的心力衰竭 和缺铁的运动能力:FAIR-HFpEF 试验。欧洲心脏 J。2024;45:3789–3800.
  149. Moore LW, Smith SO, Winsett RP 等。影响肾移植受者促红细胞生成素产生和贫血纠正的因素。临床移植。1994;8:358–364.
  150. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW 等。羧基麦芽糖铁治疗缺铁性心力衰竭。《新英格兰医学杂志》2023;389:975–986.
  151. Kalra 部分缓解、Cleland JGF、Petrie MC 等。英国心力衰竭和缺铁患者静脉注射地索马托铁(IRONMAN):一项研究者发起的前瞻性、随机、开放标签、盲法终点试验。《柳叶刀》。2022;400:2199–2209.
  152. Filippatos G, Ponikowski P, Farmakis D 等。急性心力衰竭和缺铁患者血红蛋白水平与静脉注射羧基麦芽糖铁疗效之间的关系:AFFI RM-AHF 亚组分析。循环。2023;147:1640–1653.
  153. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J 等。一项关于接受促红细胞生成素治疗的患者补充铁剂的随机对照研究。肾脏国际。1996;50:1694–1699.
  154. Schaller G, Schieber-Mojdehkar B, Wolzt M 等。静脉注射铁剂会增加不稳定的血清铁,但不会损害透析患者的前臂血流反应性。肾脏国际。2005;68:2814–2822.
  155. Singh H, Reed J, Noble S 等。静脉注射蔗糖铁对接受红细胞生成刺激剂治疗贫血的腹膜透析患者的影响:一项随机对照试验。Clin J Am Soc Nephrol。2006;1:475–482.
  156. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F 等。FIND-CKD:一项针对慢性肾病和缺铁性贫血患者静脉注射羧基麦芽糖铁与口服铁剂的随机试验。肾表盘移植。2014;29:2075–2084.
  157. 肾脏疾病:改善全球贫血结果工作组。KDIGO 慢性肾病贫血临床实践指南。肾脏国际增刊。2012;2:279–335.
  158. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. 静脉注射和口服铁剂治疗慢性肾病的随机试验。肾脏国际。2015;88:905–914.
  159. Agarwal R, Rizkala 雄激素受体, Bastani B 等。口服铁剂与静脉铁剂治疗慢性肾病的随机对照试验。我是 J Nephrol。2006;26:445–454.
  160. Arogundade FA, Soyinka FO, Sanusi AA 等。透析前慢性肾病患者的铁状态及使用肠外铁剂治疗的益处。尼日尔研究生医学杂志。2013;20: 299–304.
  161. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR 等。静脉注射蔗糖铁与口服铁剂治疗非透析慢性肾病贫血患者的比较。肾单位临床实践。2005;100:c55–c62.
  162. Gaillard CA, Bock AH, Carrera F 等。非透析依赖性 CKD 患者对铁剂治疗的铁调素反应:FINDCKD 试验分析。公共科学图书馆一号。2016;11: e0157063.
  163. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S 等。一项针对非透析依赖性慢性肾病贫血患者的铁异构体昔 1000 与口服铁剂的随机试验。肾表盘移植。2016;31:646–655.
  164. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F 等。FIND-CKD 试验中非透析依赖性慢性肾病患者对口服铁剂的红细胞生成反应。临床肾病。2017;88:301–310.
  165. McMahon LP, Kent AB, Kerr PG 等。慢性肾病非贫血患者铁指数升高与生理铁指数维持情况:一项随机对照试验。肾表盘移植。2010;25:920–926.
  166. Mudge DW, Tan KS, Miles R 等。静脉注射或口服铁剂治疗肾移植后贫血的随机对照试验。移植。2012;93:822–826.
  167. Nagaraju SP, Cohn A, Akbari A 等。血红素铁多肽治疗非透析慢性肾病患者缺铁性贫血:一项随机对照试验。BMC 肾病。2013;14:64.
  168. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M 等。口服脂质体铁与静脉铁治疗 CKD 患者缺铁性贫血的效果:一项随机试验。肾表盘移植。2015;30:645–652.
  169. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH 等。非透析依赖性 CKD 患者静脉注射羧基麦芽糖铁与口服铁剂的比较:一项为期 1 年 FIND-CKD 试验的分析。肾表盘移植。2017;32:1530–1539.
  170. Aggarwal HK, Nand N, Singh S 等。接受重组人促红细胞生成素的慢性肾功能衰竭透析前患者口服与静脉铁剂治疗的比较。J Assoc Physicians India。2003;51:170–174.
  171. Quinibi WY, Martinez C, Smith M 等。一项随机对照试验,比较静脉注射羧基麦芽糖铁与口服铁治疗非透析依赖性慢性肾病患者缺铁性贫血的效果。肾表盘移植。2011;26:1599–1607.
  172. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J 等。Ferumoxytol 用于治疗 CKD 缺铁性贫血。J Am Soc Nephrol。2008;19:1599–1605.
  173. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. 一项针对接受促红细胞生成素治疗的进行性肾功能不全患者口服与静脉补铁的随机研究。肾表盘移植。2001;16:967–974.
  174. Van Wyck DB, Ropolo M, Martinez CO 等。一项随机对照试验,比较非透析依赖性 CKD 贫血患者静脉注射蔗糖铁与口服铁剂的疗效。肾脏国际。2005;68:2846–2856.
  175. Corona LP, Andrade FCD, da Silva Alexandre T 等。较高的血红蛋白水平与无贫血老年人更好的身体表现相关:纵向分析。BMC 老年病。2022;22:233.
  176. Hougen I, Collister D, Bourrier M 等。透析中静脉铁剂的安全性:系统评价和荟萃分析。Clin J Am Soc Nephrol。2018;13:457–467.
  177. Pasupathy E, Kandasamy R, Thomas K 等。替代口服铁剂与每日口服铁剂治疗缺铁性贫血:一项随机对照试验。科学代表。2023;13:1818.
  178. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G 等。缺铁女性连续与隔日、单次早晨剂量与每日两次分次服用口服铁补充剂的铁吸收情况:两项开放标签、随机对照试验。《柳叶刀》Haematol。2017;4:e524–e533.
  179. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM 等。缺铁性贫血女性隔日服用补充剂的铁吸收量高于连续日服用补充剂。血液学。2020;105: 1232–1239.
  180. Pergola PE, Fishbane S, Gans T. 慢性肾病缺铁性贫血的新型口服铁疗法。高级慢性肾病。2019;26:272–291.
  181. 古铁雷斯 OM. 治疗 CKD 和终末期肾病的缺铁性贫血。肾脏国际代表。2021;6:2261–2269.
  182. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC 等。静脉铁剂诱导的低磷血症随机试验。JCI 洞察力。2018;3:e124486.

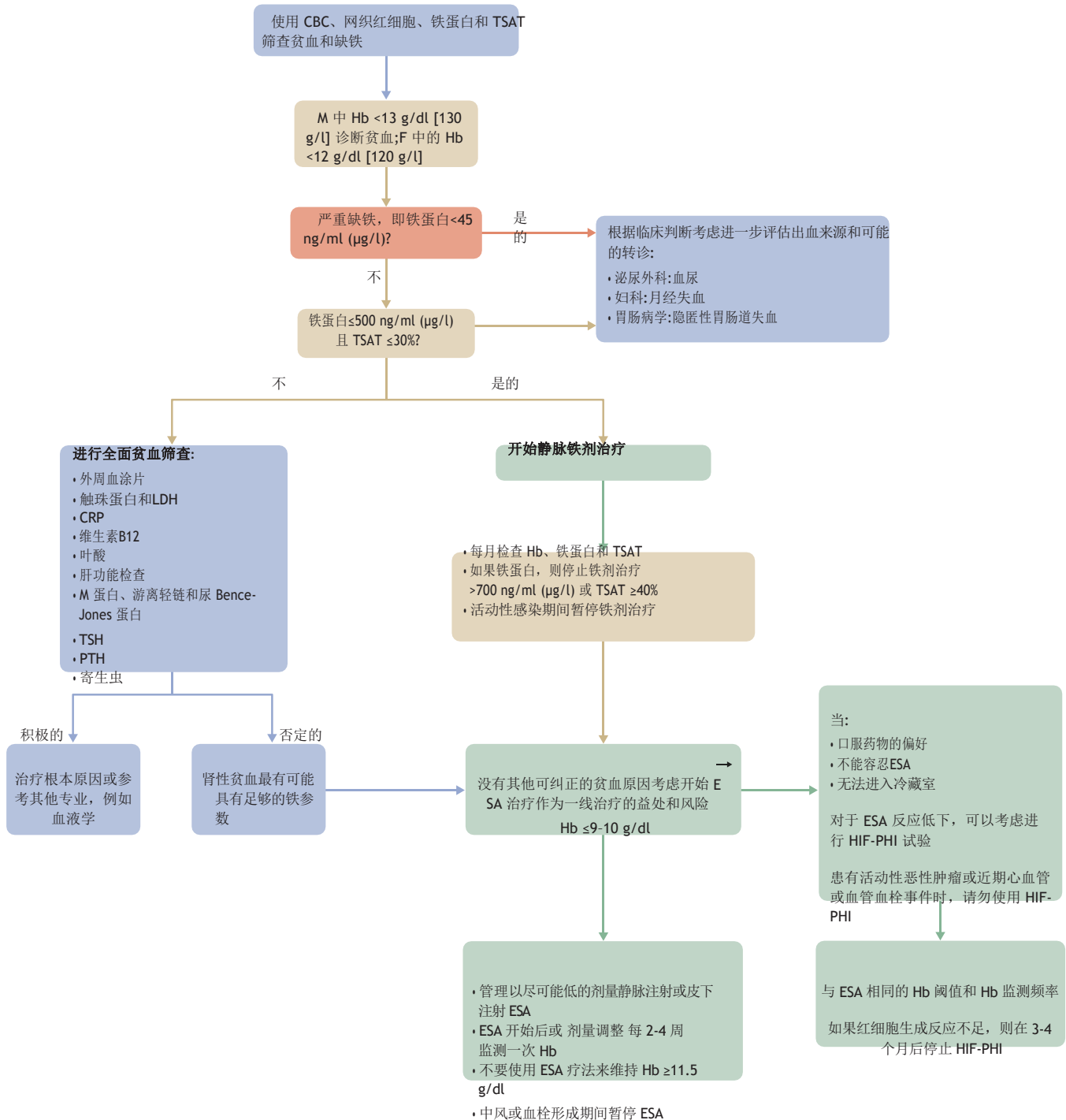
183. Albright T, Al-Makki A, Kalakeche R 等. 血液透析患者使用柠檬酸焦磷酸铁 (Triferic) 的综述. 临床治疗. 2016;38:2318–2323.
184. Blunden RW, Lloyd JV, Rudzki Z 等. 静脉铁剂后血清铁蛋白水平的变化. 安临床生物化学. 1981;18:215–217.
185. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G 等. 功能性缺铁血液透析患者中性粒细胞损伤与铁治疗相关. J Am Soc Nephrol. 1998;9:655–663.
186. Shah AA, Donovan K, Seeley C 等. 静脉铁剂给药相关的感染风险: 系统评价和荟萃分析. JAMA 网络公开课. 2021;4:e2133935.
187. 钱德勒 G、哈肖瓦尔 J、麦克杜格尔 IC. 静脉注射蔗糖铁: 确定安全剂量. Am J 肾病杂志. 2001;38:988–991.
188. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU 等. 慢性肾病管理: “肾脏疾病: 改善全球成果”(KDIGO) 争议会议的结论. 肾脏国际. 2016;89:28–39.
189. Sangkhav V, Nemeth E. 铁稳态激素铁调素的调节. 高级营养. 2017;8:126–136.
190. Vinke JSJ, Gorter 雄激素受体、Eisenga MF 等. 缺铁与社区居民肌肉质量降低有关, 并损害成肌细胞增殖. J 恶病质肌肉减少症杂志. 2023;14:186–187.
191. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD 等. 缺铁会通过线粒体功能下降损害人心肌细胞的收缩力. 欧洲心力衰竭杂志. 2018;20:910–919.
192. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A 等. 缺铁可预测收缩性慢性心力衰竭患者的运动能力受损. J 卡失败. 2011;17:899–906.
193. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T 等. 静脉注射蔗糖铁对有症状的慢性心力衰竭和缺铁的贫血和非贫血患者运动耐量的影响 FERRIC-HF: 一项随机、对照、观察者盲法试验. J Am Coll Cardiol. 2008;51:103–112.
194. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 等. 2016 年 ESC 急性慢性心力衰竭诊断和治疗指南: 欧洲心脏病学会 (ESC) 急性慢性心力衰竭诊断和治疗工作组. 在 ESC 心力衰竭协会 (HFA) 的特别贡献下开发. 欧洲心力衰竭杂志. 2016;18:891–975.
195. Vecelli AK, Tong A, O'Lone E 等. 肾脏病-血液透析标准化结果 (SONG-H D) 共识 研讨会 报告关于建立血液透析血管通路核心结果测量. Am J 肾病杂志. 2018;71:690–700.
196. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH 等. 最佳贫血管理中的争议: 肾脏疾病: 改善全球成果 (KDIGO) 会议的结论. 肾脏国际. 2021;99:1280–1295.
197. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T 等. Enarodustat, 血液透析患者贫血的转化和维持治疗: 一项随机、安慰剂对照 2b 期试验, 随后进行长期试验. 肾单位. 2019;143:77–85.
198. Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M 等. 新型缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 daprodustat 对日本血液透析受试者贫血管理的影响. 我是 J Nephrol. 2017;45: 127–135.
199. Bailey CK, Calzabiano S, Cobitz 雄激素受体 等. 一项随机、为期 29 天的、剂量范围、疗效和安全性研究, 对血液透析贫血患者每周 3 次服用达普司他. BMC 肾病. 2019;20:372.
200. Brigandi 类风湿性关节炎, Johnson B, Oei C 等. 一种新型缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (GSK1278863) 治疗 CKD 贫血: 一项为期 28 天的 2a 期随机试验. Am J 肾病杂志. 2016;67:861–871.
201. Nangaku M, Farag YMK, deGoma E 等. Vadugastat 是一种口服缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂, 用于治疗慢性肾病贫血: 两项针对日本患者的随机 2 期试验. 肾脏盘移植. 2021;36:1244–1252.
202. Besarab A, Provenzano R, Hertel J 等. 罗沙司他 (FG-4592) 治疗非透析依赖性慢性肾病 (NDDCKD) 患者贫血的随机安慰剂对照剂量范围和药理学研究. 肾表盘移植. 2015;30:1665–1673.
203. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat 治疗未接受透析的肾病患者贫血. 《新英格兰医学杂志》2019;381:1001–1010.
204. Chen N, Qian J, Chen J, et al. 口服缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 FG-4592 治疗贫血的 2 期研究 中国. 肾脏盘移植. 2017;32:1373–1386.
205. Coyne DW, Roger SD, Shin SK 等. Roxadustat 治疗非透析患者 CKD 相关贫血. 肾脏国际代表. 2021;6:624–635.
206. Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R 等. Roxadustat 用于治疗未接受透析的 CKD 患者的贫血: 随机 3 期研究结果. J Am Soc Nephrol. 2021;32:737–755.
207. Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R 等. 口服缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 GSK1278863 治疗贫血的四周研究. J Am Soc Nephrol. 2016;27:1234–1244.
208. Martin ER, Smith MT, Maroni BJ 等. vadadustat 在继发性分期 3 或 4 慢性肾病的贫血患者中的疗效. 我是 J Nephrol. 2017;45:380–388.
209. Parmar DV, Kansagra KA, Patel JC 等. desidustat 治疗贫血和慢性肾病患者结果: 一项 2 期研究. 我是 J Nephrol. 2019;49:470–478.
210. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS 等. Vadugastat 是一种新型口服 HIF 稳定剂, 可为非透析依赖性慢性肾病提供有效的贫血治疗. 肾脏国际. 2016;90:1115–1122.
211. Shutov E, Sulowicz W, Esposito C 等. Roxadustat 用于治疗未接受透析的慢性肾病患者贫血: 一项 3 期、随机、双盲、安慰剂对照研究 (A LPS). 肾表盘移植. 2021;36:1629–1639.
212. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y 等. 口服罗沙司他治疗 CKD 血液透析贫血患者的 3 期、随机、双盲、活性对照 (达贝泊汀阿尔法) 研究 日本. J Am Soc Nephrol. 2020;31:1628–1639.
213. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T 等. 一项针对日本血液透析患者治疗慢性肾病贫血的 enarodustat (JTZ-951) 的 3 期研究: SYMPHONY HD 研究. 肾病 (巴黎). 2021;7:494–502.
214. Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T 等. daprodustat 与达贝泊汀 α 在日本血液透析贫血患者中的疗效和安全性比较: 一项随机、双盲、3 期试验. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15:1155–1165.
215. Akizawa T, Yamada T, Nobori K 等. Molidustat 用于接受透析的日本肾性贫血患者. 肾脏国际代表. 2021;6:2604–2616.
216. Chen N, Hao C, Liu BC 等. Roxadustat 治疗长期透析患者贫血. 《新英格兰医学杂志》2019;381:1011–1022.
217. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A 等. 安全性和 vadadustat 对透析患者贫血的疗效. 《新英格兰医学杂志》2021;384:1601–1612.
218. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV 等. Daprodustat 用于治疗未接受透析的患者的贫血. 《新英格兰医学杂志》2021;385:2313–2324.
219. Singh AK, Cizman B, Carroll K 等. 达普司他治疗透析患者慢性肾病贫血的疗效和安全性: 一项随机临床试验. JAMA 实习医生. 2022;182:592–602.
220. Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T 等. 罗沙司他治疗非透析依赖性 CKD 贫血的 3 期研究. 肾脏国际代表. 2021;6:1810–1828.
221. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T 等. 依那司他治疗不需要透析的 CKD 贫血患者的 3 期研究: SYMPHONY ND 研究. 肾脏国际代表. 2021;6:1840–1849.
222. Barratt J, Andric B, 鞣鞣泽 A 等. Roxadustat 用于治疗未接受透析的慢性肾病患者贫血: 一项 3 期、随机、开放标签、主动对照研究 (DO LOMITES). 肾表盘移植. 2021;36:1616–1628.
223. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK 等. Vadugastat 治疗贫血和非透析依赖性 CKD 患者. 《新英格兰医学杂志》2021;384:1589–1600.
224. Cronik JC, Ireland JE, Howard RJ 等. 定期和无白细胞输血在广泛致敏中的作用. 移植. 1984;38:594–598.
225. Cunningham JW, Claggett BL, Lopes RD 等. Daprodustat 与 CKD 心力衰竭. J Am Soc Nephrol. 2024;35:607–617.
226. Chen D, Niu Y, Liu F, et al. HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂治疗透析患者贫血的安全性: 系统评价和网络荟萃分析. 前药理学. 2023;14:116390–8.
227. Minutolo R, Liberti ME, Simeon V 等. 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂对慢性肾病患者疗效和安全性: 3 期随机对照试验的荟萃分析. 临床肾脏 J. 2023;17:sfad143.
228. Natalie P, Palmer SC, Jaure A, et al. 缺氧诱导因子稳定剂治疗慢性肾病贫血. Cochrane 数据库系统修订版. 2022;8:CD013751.
229. Takkavatakarn K, Thammathiwat T, Phannajit J 等. 缺氧诱导因子稳定剂对实验室参数的影响

- 慢性肾病合并贫血患者的临床结果:系统评价和荟萃分析。临床肾脏 J.2023;16:845–858.
230. Zheng Q, Yang H, Sun L, et al. HIF脯氨酰羟化酶抑制剂与依泊汀和达贝泊汀治疗未接受透析的慢性肾病患者贫血的疗效和安全性:网络荟萃分析。药理学研究。2020;159:105020.
  231. Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU 等。慢性肾病的新型贫血疗法:肾脏疾病:改善全球成果 (KDIGO) 争议会议的结论。肾脏国际。2023;104: 655–680.
  232. Kraus A, Peters DJM, Klanke B 等。HIF-1a 促进囊肿进展 a 常染色体显性多囊肾病小鼠模型。肾脏国际。2018;94:887–899.
  233. Barben M, Samaradzija M, Grimm C. 缺氧、缺氧诱导因子 (HIF) 和 VEGF 在视网膜血管瘤增殖中的作用。高级实验医学生物学。2018;1074:177–183.
  234. Lin M, Chen Y, Jin J, et al. 缺血诱导的视网膜新生血管形成和糖尿病视网膜病变小鼠视网膜Müller细胞缺氧诱导因子-1条件性敲除。糖尿病学。2011;54: 155–1566.
  235. Cowburn AS, Crosby A, Macias D 等。HIF2a-精氨酸酶轴至关重要导致肺动脉高压的发生。《美国国家科学院院刊》2016;113:8801–8806.
  236. Kapitsinou PP, Rajendran G, Asteleford L 等。内皮脯氨酰-4羟化酶结构域 2/缺氧诱导因子 2 轴调节小鼠肺动脉压力。分子《细胞》生物学。2016;36:1584–1594.
  237. Shimoda LA, Yun X, Sikka G.重新审视缺氧诱导因素在肺动脉高压中的作用。当前生理学意见。2019;7:33–40.
  238. 欧洲药品管理局。埃尔文佐(罗沙杜斯塔)。附录一:产品特性摘要。2021年8月24日在线发布。[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-eparproduct-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-eparproduct-information_en.pdf)
  239. 库拉尔 D, 麦克杜格尔 IC. HIF 稳定剂在肾性贫血治疗中的应用:从实验室到床边再到儿科。儿科肾病。2019;34: 365–378.
  240. 加拿大促红细胞生成素研究小组。重组人促红细胞生成素与血液透析患者生活质量和运动能力之间的关联。英国医学杂志。1990;300:573–578.
  241. 加拿大促红细胞生成素研究小组。重组人促红细胞生成素治疗对血液透析患者血压的影响。我是 J Nephrol。1991;11:23–26.
  242. Bahlmann J, Schoter KH, Scigalla P 等。接受和不接受促红细胞生成素治疗的血液透析患者的发病率和死亡率:一项对照研究。对照肾病。1991;88:90–106.
  243. Laupacis A, 加拿大促红细胞生成素研究小组。重组人促红细胞生成素治疗血液透析患者的生活质量和功能能力的变化。塞明·肾病。1990;10:11–19.
  244. Gilbertson DT, Monda KL, Bradbury BD 等。血液透析患者的红细胞输注(1999-2010):血红蛋白浓度低于 10 g/dL 的影响。Am J 肾病杂志。2013;62:919–928.
  245. Besarab A, Bolton WK, Browne JK 等。正常血细胞比容值与低血细胞比容值对接受血液透析和促红细胞生成素治疗的心脏病患者的影响。《新英格兰医学杂志》1998;339:584–590.
  246. Druke TB, Locatelli F, Clyne N 等。慢性肾病和贫血患者血红蛋白水平正常化。《新英格兰医学杂志》2006;355:2071–2084.
  247. Singh AK, Szczech L, Tang KL 等。用促红细胞生成素  $\alpha$  纠正慢性肾病贫血。《新英格兰医学杂志》2006;355:2085–2098.
  248. Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M 等。达贝泊汀  $\alpha$  在无糖尿病的晚期 CKD 患者中的应用:随机对照试验。Clin J Am Soc Nephrol。2020;15:608–615.
  249. Lewis 射血分数, Pfeffer MA, Feng A, et al. Darbepoetin alfa 对糖尿病肾病患者健康状况的影响:一项随机试验。Clin J Am Soc Nephrol。2011;6:845–855.
  250. Mc Causland FR, Claggett B, Burdmann EA 等。透析开始前使用达贝泊汀治疗贫血及其临床结果:减少心血管事件的阿雷内斯普治疗试验 (TREAT) 分析。Am J 肾病杂志。2019;73:309–315.
  251. Skali H, Parving HH, Parfrey PS 等。接受达贝泊汀  $\alpha$  治疗的 2 型糖尿病、慢性肾病和贫血患者中风:使用 Aranesp 治疗减少心血管事件试验 (TREAT) 经验。循环。2011;124:2903–2908.
  252. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S 等。高血红蛋白目标对未接受透析的慢性肾病患者患者的积极结果:一项随机对照研究。特阿弗拨号器。2011;15:431–440.
  253. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R 等人。C. E.R.A. 纠正未接受透析的慢性肾病患者贫血:随机临床试验的结果。Clin J Am Soc Nephrol。2008;3:337–347.
  254. Ritz E, Laville M, Bilous RW 等。糖尿病和 CKD 患者血红蛋白校正的目标水平:糖尿病 (ACORD) 研究中贫血校正的主要结果。Am J 肾病杂志。2007;49:194–207.
  255. Rossert J, Levin A, Roger SD 等。早期纠正贫血对 CKD 进展的影响。Am J 肾病杂志。2006;47:738–750.
  256. Rheault MN, Molony JT, Nevins T 等。血红蛋白  $\geq 12$  g/dl 与血液透析儿童心血管发病率增加无关。肾脏国际。2017;91:177–182.
  257. Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS 等。接受慢性腹膜透析的儿童贫血的治疗。J Am Soc Nephrol。2013;24:665–676.
  258. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK 等。对 CHOIR 试验中促红细胞生成素  $\alpha$  剂量进行二次分析并获得血红蛋白结果。肾脏国际。2008;74:791–798.
  259. Prasad B, Jafari M, Toppings J 等。从静脉注射到皮下注射依泊汀  $\alpha$  治疗血液透析患者贫血的经济效益。Can J 肾脏健康疾病。2020;7: 2054358120927532.
  260. Wazny LD, Raymond CB, Sood 雄激素受体 等。静脉注射到皮下注射促红细胞生成素转换的成本分析。我是 J Nephrol。2013;38:496–500.
  261. 贝萨拉布 A, 雷耶斯 CM, 霍恩伯格 J. 荟萃分析 皮下注射与静脉注射依泊汀维持治疗血液透析患者贫血的比较。Am J 肾病杂志。2002;40: 439–446.
  262. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G 等。一项随机、开放标签、多中心 III 期研究, 比较接受标准化疗的转移性乳腺癌贫血患者的依泊汀  $\alpha$  与最佳护理标准。《临床肿瘤学杂志》2016;34:1197–1207.
  263. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R 等。使用红细胞生成刺激剂治疗癌症相关贫血: ASCO / ASH 临床实践指南更新。《临床肿瘤学杂志》2019;37:1336–1351.
  264. Zhou Y, Chen XX, Zhang YF 等。Roxadustat 治疗促红细胞生成素低反应性透析患者:一项单中心前瞻性研究。实习急诊医学。2021;16:2193–2199.
  265. Johnson BM, Stier BA, Caltabiano S. 食物和吉非贝齐对新型脯氨酰羟化酶抑制剂 GSK1278863 药代动力学的影响。临床药理学药物开发。2014;3:109–117.
  266. Patel H, Modi N, Chaudhari J, et al. Desidustat 的非临床药代动力学评估:一种用于治疗贫血的新型脯氨酰羟化酶抑制剂。欧洲药物代谢药代动力学杂志。2022;47:725–740.
  267. 药理学评价科、药理学安全性和环境卫生局。新加坡卫生部, 劳工与福利, 日本。恩拉司他 (JAN)。自由裁决结果报告\*。日本:新加坡卫生部, 劳工与福利;2020年9月3日在线发布。<https://www.pmda.go.jp/files/000243772.pdf>
  268. Lentini S, van der Mey D, Kern A, et al. 健康参与者中莫度司他的吸收、分布、代谢和排泄。基础临床药理学毒理学。2020;127:221–233.
  269. Groenendaal-van de Meent D, den Adel M, Kerbusch V 等。罗沙司他对健康受试者辛伐他汀、瑞舒伐他汀和阿托伐他汀药代动力学的影响:3 项 I 期、开放标签、1 序列交叉研究的结果。临床药理学药物开发。2022;11:486–501.
  270. 欧洲药品管理局。Vadadustat 产品特性总结。2023年5月31日在线发布。[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vafseo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vafseo-epar-product-information_en.pdf)
  271. Takakura A, Hirai T, Hamaguchi N 等。一项接受米格列奈和西他列汀治疗的老年慢性肾病患者联合使用 vadadustat 降低了血糖水平:病例报告。药理学保健科学杂志。2023;9:46.
  272. Nangaku M, Kondo K, Kokado Y 等。3 期随机研究比较了 vadadustat 与达贝泊汀  $\alpha$  治疗日本非透析依赖性 CKD 患者贫血的效果。J Am Soc Nephrol。2021;32: 1779–1790.
  273. Cheng Y, Xiang Q, Cao T, et al. 慢性肾病患者罗沙司他治疗期间甲状腺功能受抑制。肾表盘移植。2023;38:1567–1570.

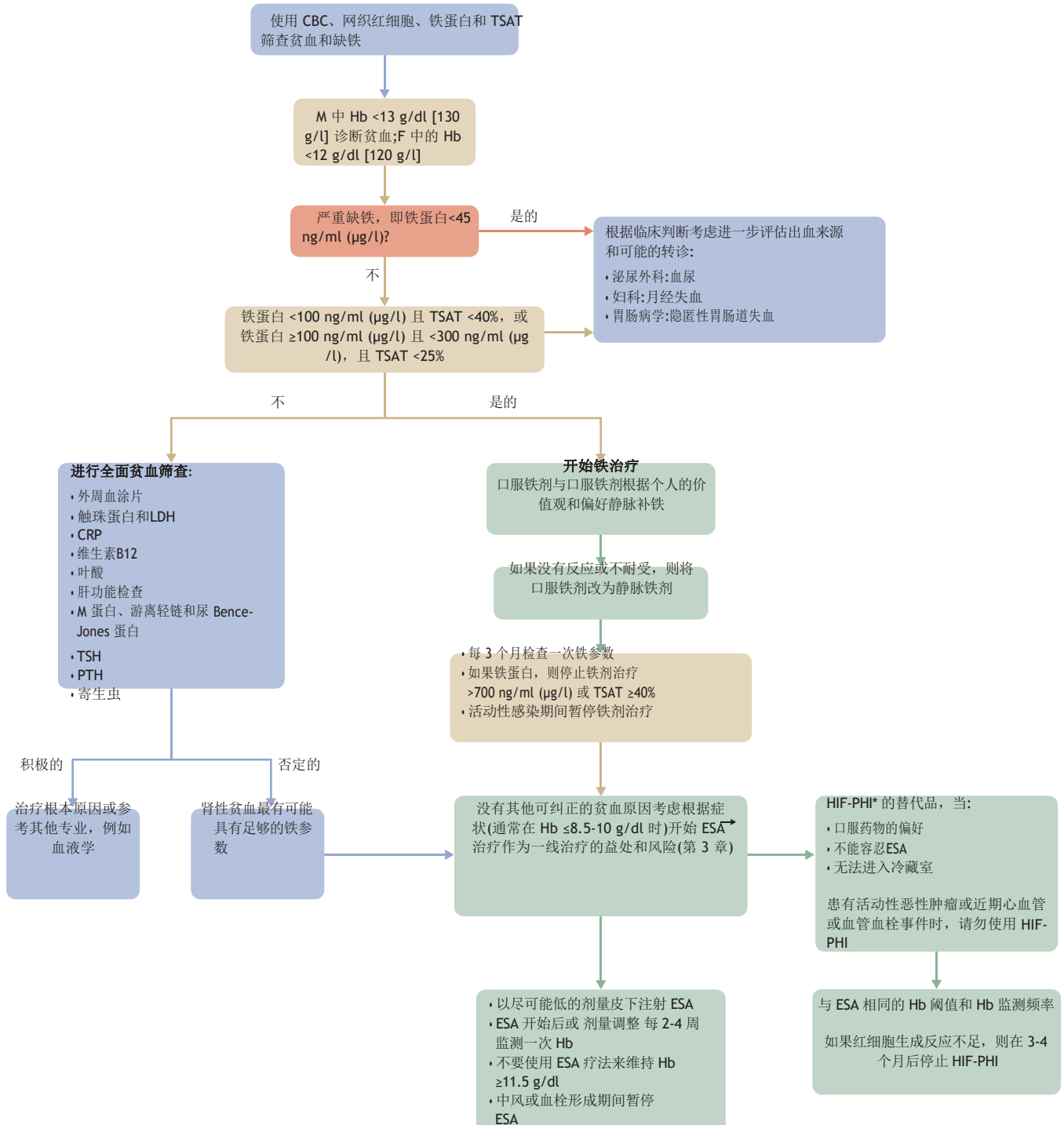
274. Yao B, Wei Y, Zhang S 等。揭示突变体诱导的甲状腺激素抵抗受体变构机制。i科学。2019;20:489–496。
275. Bradbury BD, Dainese MD, Gleeson M 等。促红细胞生成素  $\alpha$  剂量变化对血红蛋白持续低于 11 g/dL 的血液透析患者血红蛋白和死亡率的影响。Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:630–637。
276. Kainz A, Mayer B, Kramar R, et al. ESA 低反应性和血红蛋白变异性与血液透析患者死亡率的关系。肾表盘移植。2010;25:3701–3706。
277. Kilpatrick RD, Crichtlow CW, Fishbane S 等。更大的促红细胞生成素  $\alpha$  反应性与血液透析患者生存率的提高相关。Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1077–1083。
278. Luo J, Jensen DE, Maroni BJ 等。当代血液透析患者红细胞生成刺激剂低反应的谱和负担。Am J 肾病杂志。2016;68:763–771。
279. Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B 等。非透析 CKD 患者对红细胞生成刺激剂的低反应性和肾脏存活率。肾表盘移植。2012;27:2880–2886。
280. Narita I, Hayashi T, Maruyama S 等。非透析依赖性 CKD 患者对红细胞生成刺激剂的低反应性:BRIGHTEN 研究。公共科学图书馆一号。2022;17:e0277921。
281. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H 等。促红细胞生成素抵抗指数与慢性血液透析患者全因死亡率。血液净化器。2014;37:106–112。
282. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R 等。贫血和对红细胞生成刺激剂的耐药性是血液透析患者的预后因素:RISCAVID 研究结果。肾表盘移植。2011;26:2641–2648。
283. Sibbel SP, Koro CE, Brunelli SM 等。慢性和急性 ESA 低反应的特征:血液透析患者的回顾性队列研究。BMC 肾病。2015;16:144。
284. Solomon SD, Uno H, Lewis 射血分数 等。肾脏疾病和 2 型糖尿病的红细胞生成反应和结果。《新英格兰医学杂志》2010;363:1146–1155。
285. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, et al. EPO 蛋白需求量可预测血液透析患者的死亡率。Am J 肾病杂志。2004;44:866–876。
286. Goodkin DA, Zhao J, Cases A, et al. 血液透析患者对红细胞生成刺激剂的耐药性通常是短暂的。我是 J Nephrol. 2022;53:333–342。
287. Ingrassiotta Y, Lacava V, Marciano I 等。寻找红细胞生成刺激剂 (ESA) 低反应性的潜在预测因素:一项基于人群的研究。BMC 肾病。2019;20:359。
288. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, et al. 慢性肾病患者促红细胞生成素低反应性的患病率和预测因素。肾表盘移植。2007;22:794–800。
289. Gillespie IA, Maccougall IC, Richards S 等。欧洲血液透析队列中促红细胞生成刺激剂反应性的因素:病例交叉研究。药物流行病学药物安全。2015;24:414–426。
290. 国家肾脏基金会。四.NKF-K/DOQI 临床诊疗指南 慢性肾脏病贫血:2000 年更新。Am J 肾病杂志。2001;37(1, 补充1):S182–S238。
291. Locatelli F, Aljama P, Barany P 等。修订后的欧洲慢性肾功能衰竭患者贫血管理最佳实践指南。肾表盘移植。2004;19(补充2):ii1–ii47。
292. Bhandari 等人。英国肾脏协会临床实践指南:慢性肾脏病贫血的最新进展。BMC 肾病。2025;26:193。
293. Yamamoto H, Nishi S, Tomo T 等。2015 年日本透析治疗学会:慢性肾病肾性贫血指南。肾脏替代疗法。2017;3:36。
294. Raichoudhury R, Spinowitz BS. 治疗难以管理的慢性肾病患者的贫血。肾脏国际增刊(2011)。2021;1126–1134。
295. Bradbury BD, Crichtlow CW, Weir 分子学反应 等。C 反应蛋白水平升高对血液透析患者红细胞生成刺激剂 (ESA) 剂量和反应性的影响。肾表盘移植。2009;24:919–925。
296. Inrig JK, Bryskin SK, Patel 无关供者 等。高剂量促红细胞生成药物、炎症生物标志物和可溶性促红细胞生成素受体之间的关联。BM C 肾病。2011;12:67。
297. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS 等。营养不良炎症综合征对维持性血液透析患者 EPO 低反应性的影响。Am J 肾病杂志。2003;42:761–773。
298. Karaboyas A, Morgenstern H, Fleischer NL 等。血液透析患者的炎症和红细胞生成刺激剂反应:透析结果和实践模式研究 (DOPPS) 中贫血管理的自我匹配纵向研究。肾脏医学。2020;2: 286–296。
299. Kimachi M, Fukuma S, Yamazaki S 等。C 反应蛋白水平轻微升高可预测血液透析患者红细胞生成刺激剂低反应性的发生率。肾单位。2015;131: 123–130。
300. Lee SW, Kim JM, Lim HJ 等。血清 Hcpidin 可能是一种新型尿毒症毒素,可能与促红细胞生成素抵抗有关。科学代表。2017;7:4260。
301. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. 血液透析患者对促红细胞生成素治疗的低反应:促肝素、肝素和炎症的潜在作用。任失败了。2009;31:544–548。
302. Petrilienė K, Ziginiskiė E, Kuzminskis V, et al. 血液透析患者的铁调素血清水平与重组人促红细胞生成素治疗耐药性。医学(卡努斯)。2017;53:90–100。
303. Cizman B, Sykes AP, Paul G 等。daprodustat 在促红细胞生成素低反应受试者中的探索性研究。肾脏国际代表。2018;3:841–850。
304. Dai S, Chen Y, Hao C, et al. 在红细胞生成刺激剂 (ESA) 中添加罗沙司他可有效纠正腹膜透析患者的 ESA 低反应性贫血。J 临床药理学杂志。2022;47:1525–1530。
305. 共识会议:围手术期红细胞输注。贾马。1988;260:2700–2703。
306. 林曼 JW. 贫血的生理和病理生理学影响。《新英格兰医学杂志》1968;279:812–818。
307. 美国肾脏数据系统。2010 年年度数据报告:美国慢性肾病和终末期肾病地图集。美国国立卫生研究院、美国国立消化和肾脏疾病研究所;2010。
308. Terasaki PI, Ozawa M. 通过人类白细胞抗原 抗体预测肾移植失败:一项前瞻性试验。Am J 移植。2004;4:438–443。
309. Terasaki PI, Ozawa M. 人类白细胞抗原 抗体和血清肌酐对慢性排斥反应的预测价值:2 年前瞻性试验的结果。移植。2005;80:1194–1197。
310. Lefell MS, Kim D, Vega RM 等。等待初次肾移植的患者的红细胞输注与醛溶解风险。移植。2014;97:525–533。
311. Yabu JM, Anderson MW, Kim D, et al. 等待初次肾移植患者的输血敏感性。肾表盘移植。2013;28:2908–2918。
312. 卡森 JL、特鲁兹 DJ、内斯 PM. 红细胞输注的适应症和不良反应。《新英格兰医学杂志》2017;377:1261–1272。
313. Brenner N, Kommalapati A, Ahsan M 等。红细胞生成刺激剂时代美国慢性肾病的红细胞输注。J 肾病。2020;33:267–275。
314. Cable RG, Leahy DA. 输血传播的巴贝虫病和其他蜱传疾病的风险和预防。当前血液学意见。2003;10: 405–411。
315. Herwaldt BL, Neitzel DF, Gorlin JB 等。6 个月内通过同一捐献者的四次献血传播明尼苏达州小巴贝斯菌。输血。2002;42:1154–1158。
316. 莱比 DA, 吉尔 JE. 输血传播的蜱感染:威胁的缩影。输血医学修订版。2004;18:293–306。
317. Wells GM, Woodward TE, Fiset P 等。输血引起的落基山斑点热。贾马。1978;239:2763–2765。
318. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA 等。指导红细胞输血的输血阈值。Cochrane 数据库系统修订版。2021;12:CD002042。
319. 布莱顿总经理。铁螯合疗法治疗输血铁超负荷。《新英格兰医学杂志》2011;364:146–156。
- 319a. Carson JL, Stanworth SL, Guyatt G 等。红细胞输注:2023 年 AABB 国际指南。贾马。2023;330:1892–1902。
320. Opelz G, Graver B, Mickey 分子学反应 等。潜在肾移植受者对输血的淋巴细胞毒性抗体反应。移植。1981;32:177–183。
321. Opelz G, Vanrenterghem Y, KIRSTE G 等。尸体肾移植受者移植前输血的前瞻性评估。移植。1997;63:964–967。
322. Reed A, Pirsch J, Armbrust MJ 等。单倍相合活体相关移植中供体特异性输血方案与随机输血方案的多变量分析。移植。1991;51:382–384。

323. Vanrenterghem Y, Waer M, Roels L 等. 鲁汶 移植 协作组. 尸体肾移植候选者移植前输血的前瞻性随机试验. 国际翻译. 1994;7(补充1):S243–S246.
324. Christiaans MH, van Hooff JP, Nieman F 等. 人类白细胞抗原 -D R 匹配输血:供体特异性 Tand B 细胞抗体的开发和同种异体肾移植结果. 移植. 1999;67: 1029–1035.
325. Cecca JM, Ciccirelli J, Mickey 分子学反应 等. 输血和 人类白细胞抗原 匹配——尸体肾移植中的任一或两种情况. 移植. 1988;45:81–86.
326. Pfaff WW, Howard RJ, Scornik JC 等. 偶然和有目的的随机供体输血:致敏和移植. 移植. 1989;47:130–133.
327. Sanfilippo F, Vaugh WK, Bollinger 难治/复发 等. 妊娠、输血和既往移植排斥对致敏和肾移植结果的比较影响. 移植. 1982;34:360–366.
328. Cronik JC, Bromberg JS, Norman DJ 等. 关于影响的最新进展 移植前输血和醛溶解对肾移植时间和同种异体移植存活的影响. BMC 肾病. 2013;14:217.
329. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB 等. 辐射血液成分使用指南. Br J Haematol. 2020;191:704–724.
330. Karpinski M, Pochinco D, Dembinski I, et al. 红细胞输注减少白细胞不会降低潜在肾移植候选者的醛固酮增敏率. J Am Soc Nephrol. 2004;15:818–824.
331. Sanfilippo FP, Bollinger 难治/复发, MacQueen JM 等. 一项随机研究, 比较前瞻性尸体同种异体肾移植受者的白细胞耗尽与浓缩红细胞输注. 输血. 1985;25: 116–119.
332. Balasubramaniam GS, Morris M, Gupta A 等. 白细胞耗尽的输血后等待首次肾移植的男性患者的同种异体增敏率. 移植. 2012;93:418–422.
333. Everett 原发性血小板增多症, Kao KJ, Scornik JC. 人红细胞上的 I 类 人类白细胞抗原 分子:定量和输血效应. 移植. 1987;44:123–129.
334. 美国肾脏数据系统. 2023 年 USRDS 年度数据报告:美国肾脏疾病流行病学. 美国国立卫生研究院、美国国立消化和肾脏疾病研究所;2023.
335. Cecka JM, Cho L. 敏化. 临床翻译. 1988:365–373.
336. 欧尔茨 G, 协作移植研究. 淋巴细胞毒性抗体揭示的非 人类白细胞抗原 移植免疫. 《柳叶刀》. 2005;365: 1570–1576.
337. Lan JH, Kadatz M, Chang DT 等. 在没有供体特异性抗体的情况下, 移植前计算反应性抗体和同种异体肾移植存活率. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16:275–283.
338. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, et al. 供者 - 特异性抗体对肾脏同种异体移植结果产生不利影响. J Am Soc Nephrol. 2012;23: 2061–2071.
339. Frischknecht L, Deng Y, Wehmeier C, et al. 移植前供体特异性抗体对肾移植结果的影响 来自瑞士移植队列研究的数据. 前免疫学. 2022;13: 1005790.
340. Hassan S, Mumford L, Robinson S 等. 肾移植后输血与同种异体移植和患者生存率较差有关——现在是严格对患者血液管理的时候了. 前肾病. 2023;3:1236520.
341. Park H, Liu X, Henry L, et al. 美国非透析依赖性慢性肾病 (CKD) 患者贫血护理趋势 (2006-2015 年). BMC 肾病. 2018;19:318.
342. Bello AK, Ribic CM, Curnoyer SH 等. 输血管理 加拿大透析患者事件:一项前瞻性观察研究. Can J 肾脏健康疾病. 2018;5:2054358118778564.
343. Whitman CB, Shreay S, Gitlin M 等. 临床因素和慢性透析患者输血决策. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1942–1951.
344. Carson JL, Terrin 机器学习、Noveck H 等. 髋关节手术后高危患者的自由或限制性输血. 《新英格兰医学杂志》2011;365:2453–2462.
345. 医学研究所(超声)发展值得信赖 临床诊疗指南 标准委员会. 见:Graham R, Mancner M, Miller Wolman DW 等人编辑. 临床诊疗指南 我们可以信任. 美国国家科学院出版社;2011.
346. 医学研究所(超声)发展值得信赖 临床诊疗指南 标准委员会. 寻找医疗保健中有效的内容:系统评价标准. 美国国家科学院出版社;2011.
347. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP 等. AGREE II:推进医疗保健指南制定、报告和评估. J 临床流行病学杂志. 2010;63:1308–1311.
348. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J 编辑. Cochrane 干预系统评价手册. 威利;2019.
349. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I 等. 成人和儿童慢性肾病患者的肠外铁剂治疗与口服铁剂治疗. Cochrane 数据库系统修订版. 2019;2:CD007857.
350. Chung EY, Palmer SC, Saglimbene VM 等. 红细胞生成刺激剂治疗成人慢性肾病贫血:网络荟萃分析. Cochrane 数据库系统修订版. 2023;2: CD010590.
351. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC 等. Cochrane 合作组织 用于评估随机试验偏倚风险的工具. 英国医学杂志. 2011;343:d5928.
352. DerSimonian R, 莱尔德 N. 荟萃分析 在临床试验中. 对照临床试验. 1986;7:177–188.
353. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ 等. 衡量荟萃分析中的不一致性. 英国医学杂志. 2003;327:557–560.
354. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S 等. GRADE 指南:11. 对单个结果和所有结果的效应估计的信心进行总体评级. J 临床流行病学杂志. 2013;66:151–157.
355. Schünemann H, Broz\_ek J, Guyatt G, Oxman A 编辑. 等级手册 对证据质量和建议强度进行分级. GRADE 工作组;2013.
356. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R 等人. GRADE 指南 6. 评价证据质量——不精确. J 临床流行病学杂志. 2011;64:1283–1293.
357. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S 等. GRADE 指南:10. 考虑资源使用并评级经济证据的质量. J 临床流行病学杂志. 2013;66:140–150.

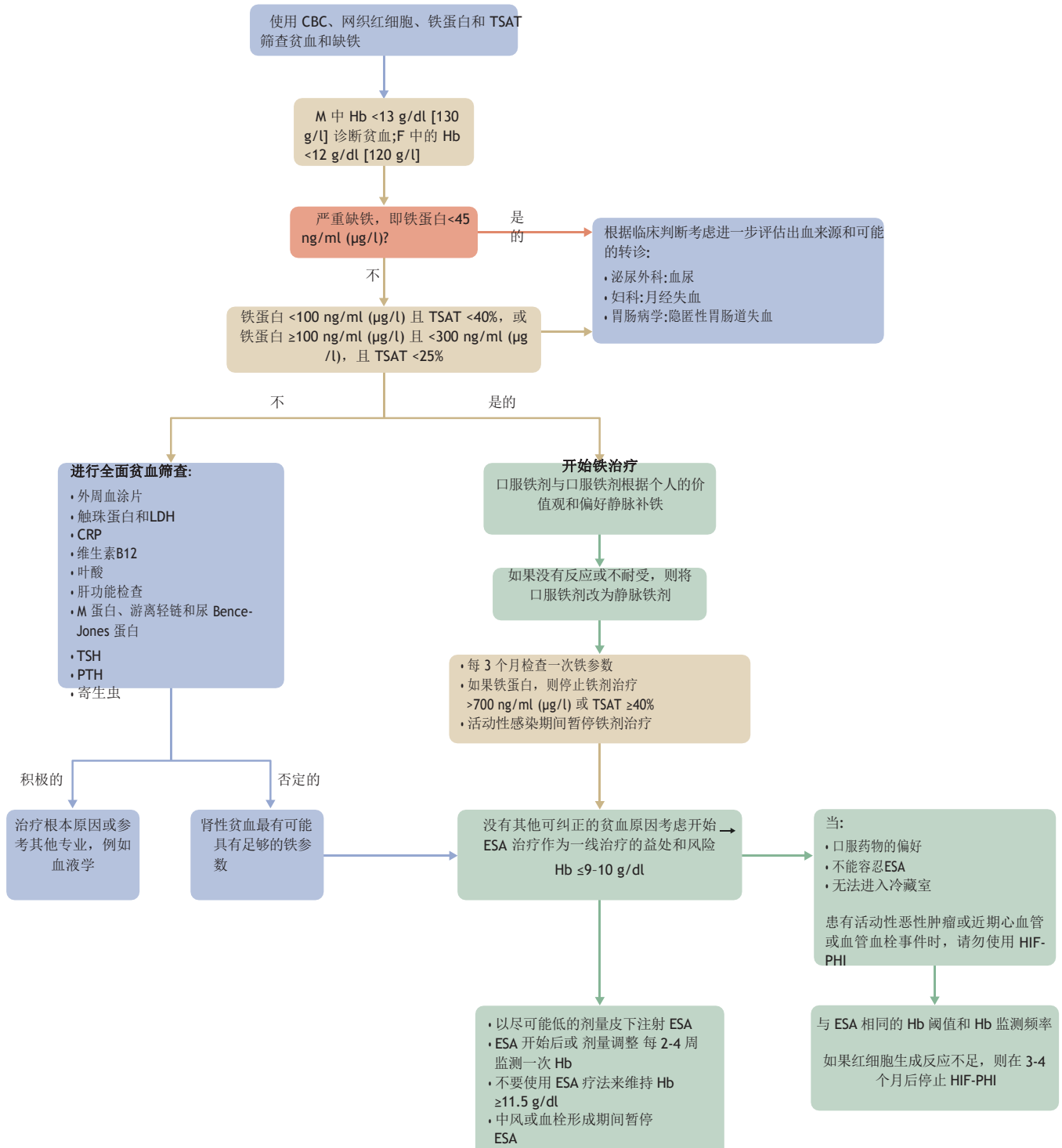
# 附录 A:基于人群的慢性肾病贫血管理算法



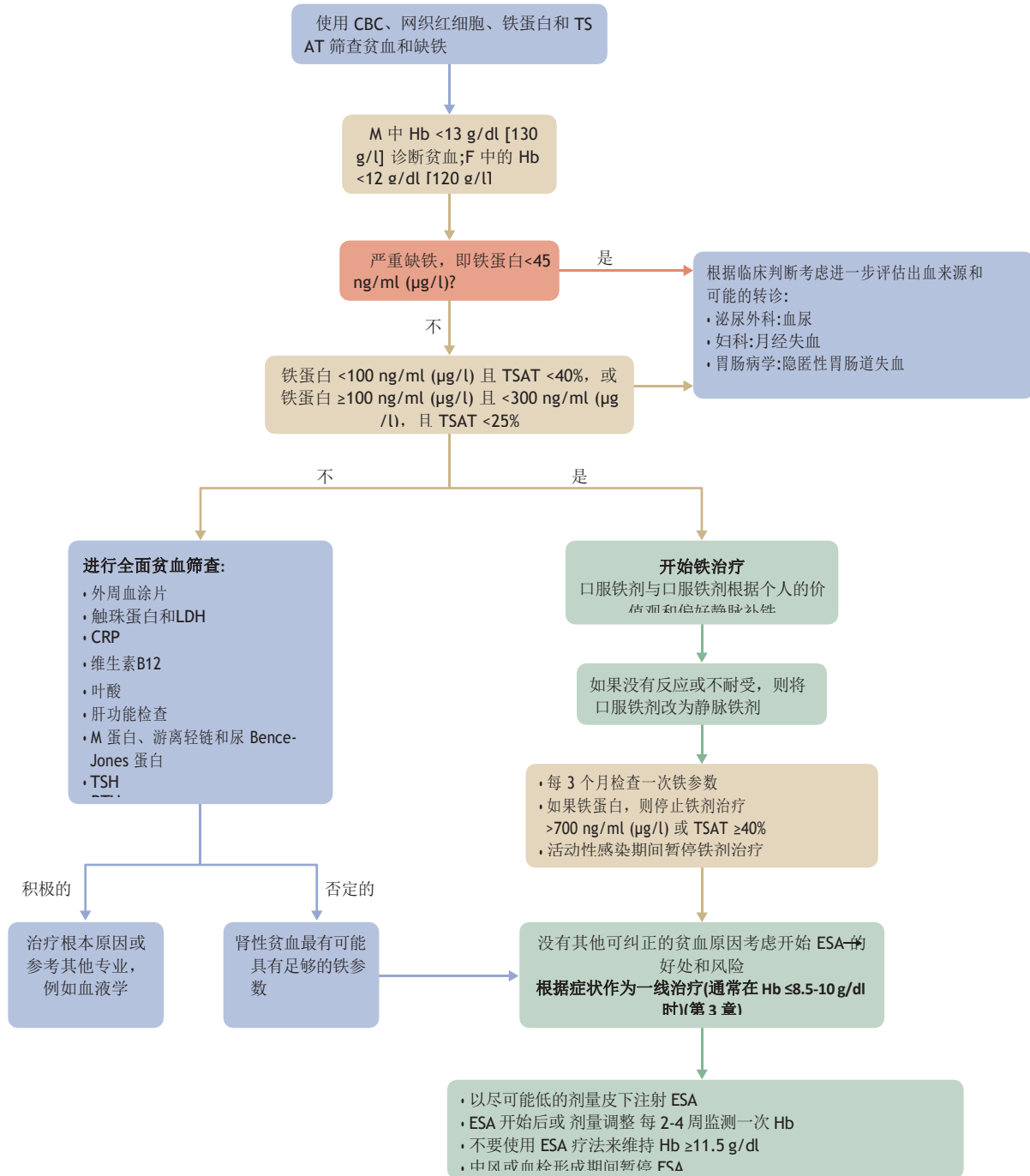
附录图 1 |接受血液透析的慢性肾病 G5 贫血的治疗。CBC, 全血细胞计数;CRP, 活性蛋白;ESA, 红细胞生成刺激剂;F, 女性;GI, 胃肠道;Hb, 血红蛋白;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂;LDH, 乳酸脱氢酶;M, 男;PTH, 甲状旁腺激素;TSAT, 转铁蛋白饱和度;TSH, 促甲状腺激素。



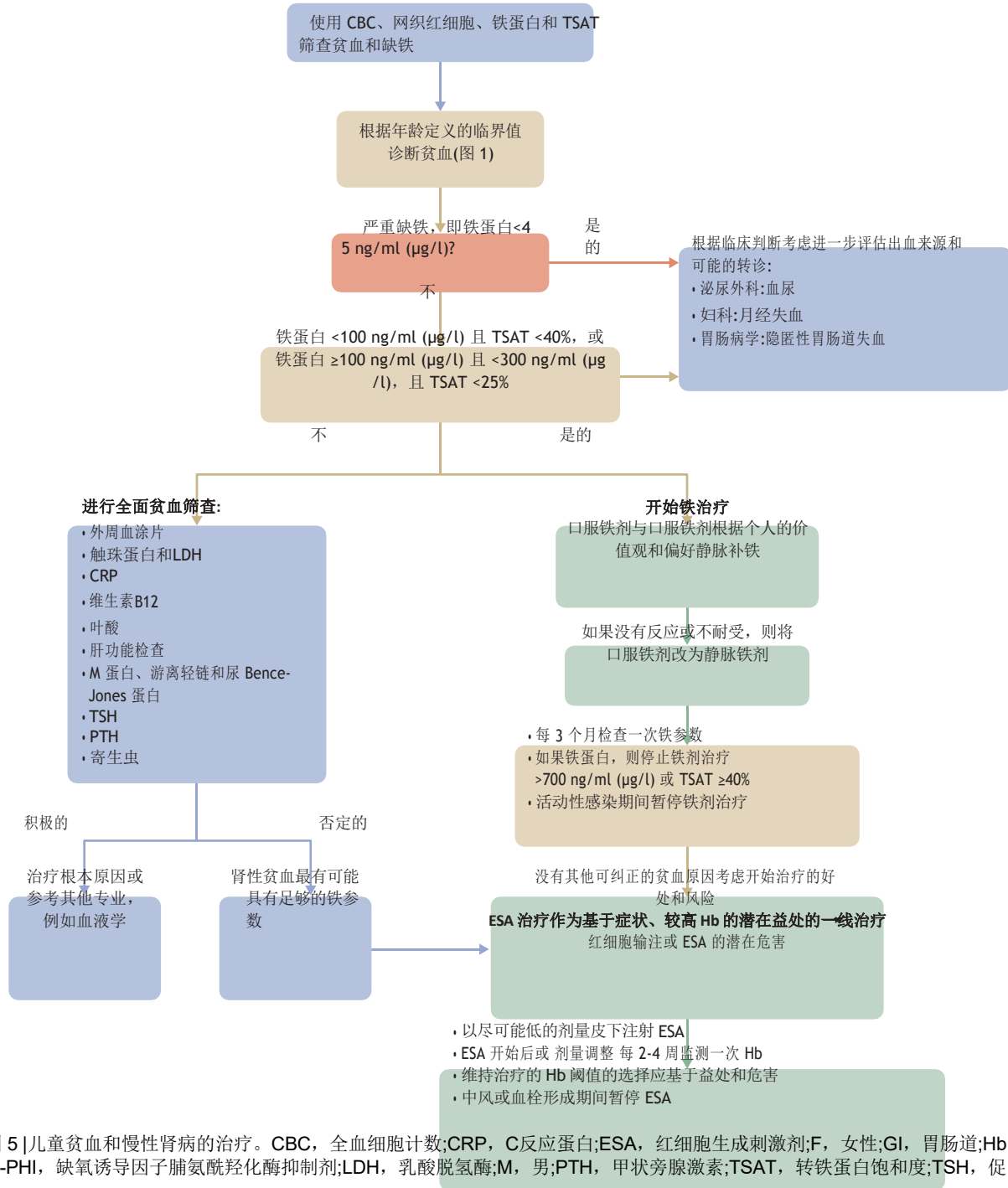
附录图 2 | 未接受透析的慢性肾病贫血的治疗。CBC, 全血细胞计数; CRP, C 反应蛋白; ESA, 红细胞生成刺激剂; F, 女性; GI, 胃肠道; Hb, 血红蛋白; HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂; LDH, 乳酸脱氢酶; M, 男; PTH, 甲状旁腺激素; TSAT, 转铁蛋白饱和度; TSH, 促甲状腺激素。\*虽然美国食品和药物管理局尚未批准该患者群体, 但 HIF-PHI 已获得其他监管机构的批准。



附录图 3 |接受腹膜透析的慢性肾病 G5 患者贫血的治疗。CBC, 全血细胞计数;CRP, C反应蛋白;ESA, 红细胞生成刺激剂;F, 女性;G I, 胃肠道;Hb, 血红蛋白;HIF-PHI, 缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂;LDH, 乳酸脱氢酶;M, 男;PTH, 甲状旁腺激素;TSAT, 转铁蛋白饱和度;TSH, 促甲状腺激素。



附录图 4 | 肾移植受者贫血和慢性肾病的治理。CBC, 全血细胞计数;CRP, C 反应蛋白;ESA, 红细胞生成刺激剂;F, 女性;GI, 胃肠道;Hb, 血红蛋白;LDH, 乳酸脱氢酶;M, 男;PTH, 甲状旁腺激素;TSAT, 转铁蛋白饱和度;TSH, 促甲状腺激素。



附录图 5 | 儿童贫血和慢性肾病的治理。CBC, 全血细胞计数;CRP, C反应蛋白;ESA, 红细胞生成刺激剂;F, 女性;GI, 胃肠道;Hb, 血红蛋白;HIF-PHI, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂;LDH, 乳酸脱氢酶;M, 男;PTH, 甲状旁腺激素;TSAT, 转铁蛋白饱和度;TSH, 促甲状腺激素。