

慢性腎臟病貧血診斷與治療的新進展

郭宜瑾¹ 洪啟智^{1,2} 陳鴻鈞^{1,2}

¹高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腎臟內科

²高雄醫學大學醫學院 腎臟照護學系內科學

摘要

貧血好發於慢性腎臟病患者，治療以紅血球生成素(erythropoietin, EPO)及鐵劑補充為主。除了因為飲食攝入不夠、腸胃道流失、或透析過程造成血液流失等，會造成絕對鐵質缺乏外，因長期處於慢性發炎，細胞激素會刺激hepcidin的分泌，而hepcidin在調控鐵質上扮演重要角色，會抑制鐵質在腸道的吸收及從儲存細胞的釋放，結果導致功能性鐵質利用不良。補充鐵劑可以改善骨髓對紅血球生成素的反應，用血清ferritin和transferrin saturation來評估體內鐵質會受到發炎狀況的影響，目前國際指引的建議在未透析病人ferritin須維持大於100 ng/ml，血液透析病人須大於200 ng/ml，其他用來評估鐵質較新的檢驗，包括有hemoglobin content of reticulocytes、percentage of hypochromic erythrocytes、erythrocyte zinc protoporphyrin、及soluble transferrin receptor，使用上的準確度及方便性仍有限制。對紅血球生成素治療反應不佳的病人有較差的預後，須個別針對病人找出可改善的因素如angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker使用、副甲狀腺亢進、純紅血球再生不良、惡性腫瘤等。治療慢性腎臟病的貧血還有其他正進行臨床試驗中的藥物，如peginesatide直接刺激紅血球生成素的接受器、缺氧誘發因子的穩定劑(hypoxia-inducible factor stabilizer)用來增加紅血球生成素的製造、GATA-2抑制劑或基因治療也都是直接刺激紅血球生成素基因轉譯。

關鍵詞：慢性腎臟病(Chronic kidney disease)
貧血(Anemia)
紅血球生成素(Erythropoietin)
紅血球生成素阻抗性(Erythropoietin resistance)

前言

貧血在慢性腎臟病的病人上是常見的併發症，根據世界衛生組織對貧血的定義為男性血紅素小於13 g/dl而女性血紅素小於12 g/dl。慢性腎臟病的貧血屬於正血球性紅血球增生不良貧血(hypoproliferative normocytic normochromic

anemia)。慢性腎臟病的貧血也和許多臨床的預後有關，包括住院、心血管疾病、整體死亡率、認知功能退化，以及生活品質變差¹。根據研究，貧血程度和左心室肥大程度有相關，左心室肥大本身就是心血管疾病預後的風險因子²。當glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73m²，也就是當慢性腎臟病進展到第三分

期後，會開始出現貧血，尤其在糖尿病的族群身上，貧血的盛行率更高³。直到GFR <30 ml/min/1.73m²，慢性腎臟病相關貧血會成為顯著且嚴重的併發症。

貧血的病生理學

紅血球生成素(Erythropoietin, EPO)的缺乏是慢性腎臟病造成貧血的主要原因。除了紅血球生成素不足外，其他造成貧血的原因還有紅血球存活期縮短、尿素素累積造成抑制紅血球生成、或者慢性發炎造成鐵質利用不佳等⁴。

紅血球生成素約90%由腎臟皮質腎小管旁的纖維母細胞製造，慢性腎臟病貧血發生的主要原因，在於紅血球生成素的量相對於貧血的程度，分泌仍然不足以應付。而紅血球生成素接受器存在骨髓內紅血球先驅細胞，包括burst forming units-erythroid (BFU-E)、colony forming units-erythroid (CFU-E)及early proerythroblast，接受器與紅血球生成素結合後，會促進這些細胞分化成成熟紅血球，尤其對CFU-E影響最大⁵。

另外，慢性腎臟病的病患長期處於慢性發炎，體內的發炎細胞激素包括IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN γ 等，會抑制紅血球細胞增長，藉由抑制紅血球生成素的轉譯，直接毒殺紅血球前驅細胞(CFU-E, BFU-E)，抑制前驅細胞膜上紅血球生成素接受器的表現，或抑制其他造血幹細胞的刺激因子⁴。

體內鐵質的平衡

血清中鐵質的濃度決定在鐵吸收與利用之間的平衡，也就是腸道吸收的鐵、吞噬細胞對鐵的回收、或肝細胞內儲存的鐵，這三者和骨髓中紅血球細胞對鐵利用的平衡。一般來說，人體內流失鐵主要還是從腸胃細胞脫落或腸胃道出血，但在透析病人身上，還有可能因透析過程導致血液流失在人工腎臟或其他血液迴路。

人體內的鐵含量約3-4g，大部分體內鐵的來源是經由老化的紅血球經過網狀內皮組織的巨噬細胞吞噬後釋放出來，小部分是由飲食中提供三價鐵，經由十二指腸及上段空腸轉換

成二價鐵之後，在十二小腸細胞透過divalent metal transporter protein (DMT-1)吸收且由肝臟釋放。進入血液循環的鐵大都是和transferrin蛋白結合，用來把鐵運送至紅血球生成細胞利用，或運至肝臟及網狀內皮細胞儲存。血中的鐵約75%會和骨髓的紅血球芽細胞膜上之transferrin receptor結合利用；而一部分鐵則運送至肝臟及網狀內皮細胞內形成ferritin作為儲存⁶。

Transferrin是運鐵蛋白，由肝臟製造，TIBC (total iron binding capacity)代表transferrin能夠結合鐵的總量，測量TIBC間接代表transferrin濃度，而血清鐵結合在transferrin的飽合程度，稱之為TSAT (transferrin saturation = serum iron/TIBC)。正常狀況下，血清中的transferrin約三分之一的結合點和鐵結合，意指Fe/TIBC比值約三分之一⁷，TSAT達50%表示一半的結合點都已達飽和。當提供給血清中的鐵不夠時，如缺鐵性貧血，TSAT會降低；當慢性或急性發炎時，如慢性腎臟病，會阻礙鐵從網狀內皮系統釋放結合transferrin而利用，也就是功能性鐵質缺乏(functional iron deficiency)，TSAT會降低；相反地，如果血清中鐵過多或無法利用，如骨髓再生不良貧血或肝疾病無法製造transferrin，則TSAT會增加。

Hepcidin和鐵質的關係

Hepcidin是調節體內鐵質平衡的重要角色。Hepcidin是種急性期反應蛋白(acute-phase reactant)，基因HAMP在肝臟表現製造由腎臟排出，基因序列主要的活化因子為bone morphogenetic proteins (BMPs)。此蛋白和慢性疾病引起的貧血有很大的關連性⁸。Hepcidin的作用是和運鐵素(ferroportin)相關，ferroportin是種存在十二指腸細胞基底膜、網狀內皮系統的吞噬細胞、及肝細胞表面的運鐵通道(iron channel)，會把鐵質從儲存細胞送出細胞外，用來增加血清中可利用的鐵，尤其是製造紅血球時以供利用。若hepcidin與ferroportin結合，會引起ferroportin內化(internalization)到細胞內後被溶酶體分解，因而減少腸道細胞鐵的吸收及網狀內皮系統或肝臟細胞內儲存的鐵釋放至血中⁹⁻¹⁰。

Hepcidin的表現會受到許多因子影響，口服或注射給予鐵質會增加hepcidin的表現，因為鐵和血清中的transferrin結合後，會與肝細胞膜上的transferrin receptor結合直接或間接再透過BMP / SMAD傳遞路徑而刺激hepcidin基因的轉譯，提供一個負向回饋去抑制鐵的吸收；相反地，貧血、缺鐵及低血氧的狀況會抑制hepcidin的表現¹¹。缺鐵時會透過肝細胞上的蛋白酶(TMPRSS6)來抑制BMP / SMAD 傳遞路徑¹²；低血氧則是經由HIF-1 α 直接抑制hepcidin的轉譯或者刺激soluble hemojuvelin (s-HJV)，s-HJV增加會阻斷BMP/SMAD傳遞路徑¹³⁻¹⁴。發炎反應時，體內一些細胞激素如IL-6、IL-1，會刺激hepcidin表現，甚至發炎細胞本身如單核球或巨噬細胞都會透過自體分泌刺激周圍細胞一起表現hepcidin，結果造成血中可利用的鐵質減少，這些機轉可用來解釋慢性疾病如慢性腎臟病造成貧血的原因。其他會增加hepcidin表現的因子還有細菌感染釋放的內毒素、抑癌基因p53等。

體內鐵質含量的評估

治療慢性腎臟病引起的貧血之前要先評估體內鐵的含量。鐵質不足會降低紅血球生成素治療的效果，但若病人體內累積過多的鐵質則會被催化成氧化自由基直接傷害內皮細胞，同時也會增加感染的風險，因此，準確地評估體內鐵含量對病人而言是重要的¹⁵⁻¹⁶。目前廣泛使用的實驗室檢查包括ferritin和TSAT，前者代表儲存在肝、脾、骨髓等網狀內皮細胞內，後者代表骨髓製造紅血球時可利用的鐵。因transferrin及ferritin兩者均是急性期反應蛋白，只是表現不同，在急性或慢性發炎狀況下，transferrin濃度會下降而ferritin濃度會上升¹⁷，慢性腎臟病病人長期處於慢性發炎，就會影響以ferritin或TSAT評估鐵質含量的精準度。

其他幾種用來評估體內鐵含量的檢驗，如下列所述：

一、Hemoglobin content of reticulocytes (ChR)：表示骨髓中可被網狀紅血球利用的鐵。ChR減少表示缺乏鐵質。一些研究結果把ChR的臨界值定在 <27 或 <28 pg¹⁸⁻²²。

二、Percentage of hypochromic erythrocytes (%HYPO)：是測量低血色素紅血球所佔的比率，定義為紅血球細胞內血色素含量 <28 g/dl，可用來測定骨髓內鐵質利用狀態。假設體內鐵缺乏，%HYPO數值是增加的。一些研究結果則把%HYPO臨界值定在 $>6\%$ 或 $>10\%$ ²³⁻²⁴。

三、Erythrocyte zinc protoporphyrin (ZPP)：用來評估與血紅素(heme)結合的鐵原子，假設體內鐵缺乏，鋅(zinc)可用來替代鐵原子與血紅素形成血紅素蛋白(hemoglobin)，ZPP數值是增加的²⁵。

四、Soluble transferrin receptor (sTfR)：是測量未和transferrin結合而從紅血球母細胞膜上脫離的接受器，因此假設體內鐵缺乏或是紅血球母細胞受到紅血球生成素的刺激時，細胞膜上的transferrin receptor表現增加，血清中測得的sTfR也是增加的²⁴。

以上四種檢驗數值和傳統的數據(ferritin, TSAT)，至目前仍無法結論哪一種單獨檢驗有較好的預測力，而且各研究結果的證據力不高不足以用來決定哪二者檢驗標誌的組合有較好的預測能力²⁴。

五、Hepcidin：腎臟既然是hepcidin主要清除的器官，因此在慢性腎臟病的病人身上，hepcidin與其代謝產物的濃度都會增加，尤其是進入長期透析的病人濃度會高很多。另一方面，慢性發炎會刺激hepcidin濃度增加，使網狀內皮細胞釋放鐵受到抑制。研究結果顯示，這樣的病人有些仍會對鐵劑的補充有反應，但若用TSAT或ferritin卻無法直接評估治療反應²⁶。理論上看來，與ferritin比起來，hepcidin可直接反應出鐵質的使用，因此，或許可假設hepcidin較能用來評估鐵劑補充或注射紅血球生成劑的反應²⁷。尤其當治療可以降低hepcidin濃度時，即可改善腸胃道對鐵的吸收及網狀內皮系統釋放出鐵，藉此可減少鐵劑補充。

Ashby等人研究顯示在慢性腎臟病或已進入透析的病人，當開始給予紅血球生成素時，利用放射免疫法測得hepcidin代謝物hepcidin-25的濃度會下降²⁸。但Kato等人研究結果卻說明，透析病人的hepcidin濃度，在對紅血球生

成素有反應或無反應的病人身上無明顯相關²⁹，且Ford等人發現hepcidin濃度和紅血球生成素的劑量無相關³⁰。最近在2010年，一篇針對透析病人來測定血清中的hepcidin濃度的統計，卻發現其數值無法預測病人血色素對注射鐵劑的反應³¹。總結來說，目前對hepcidin的角色，臨床上仍無法有效或優於其他用來評估鐵質的檢驗。

鐵劑治療的目標

鐵劑補充，尤其是透過靜脈注射，可以改善骨髓對紅血球生成素的反應。即使直接檢驗骨髓中鐵質儲存量，也無法準確預測紅血球製造對鐵劑補充的反應。慢性腎臟病的與鐵質相關的貧血，可以分成絕對鐵質缺乏 (absolute iron deficiency) 或功能性鐵質缺乏/發炎阻斷反應 (functional iron deficiency/inflammatory block)。絕對鐵質缺乏的定義為TSAT <20%加上在第三到五分期慢性腎臟病ferritin <100ng/ml或接受血液透析的病人ferritin <200ng/ml；功能性鐵質缺乏/發炎阻斷反應的定義為TSAT <20%但ferritin >100-200ng/ml，區分兩者在於，在絕對鐵質缺乏的病人，若增加紅血球生成素的劑量及給予鐵劑可能會降低ferritin和增加血色素濃度³²，但在發炎性阻斷的狀況，尤其是正處於感染狀況的病人，給予紅血球生成素或鐵劑則血色素不會有反應，反而ferritin濃度可能會增加。如前幾段文章所述，在慢性腎臟病的病人，直接用TSAT和ferritin來評估骨髓鐵質儲存或對紅血球生成素的反應其敏感度及特異度仍不夠高。

2006年KDOQI guideline定出慢性腎臟病包括透析的病人使用紅血球生成素時，體內鐵質存量需維持TSAT >20%且慢性腎臟病未透析及接受腹膜透析之ferritin >100 ng/ml，血液透析之ferritin >200ng/ml。KDOQI guideline對於ferritin >500ng/ml時沒有證據建議給與鐵劑，且定ferritin >800ng/ml為鐵質過量 (iron overload)，但此上限無足夠證據支持¹。

根據研究統計，大部分慢性腎臟病病人當ferritin >100ng/ml時，直接測得骨髓鐵含量其實是足夠的，即使如此，當這樣的病人給予鐵劑補充，其血紅素會增加又或者紅血球生成

素的需要量會減少；甚至一部分病人若TSAT >20%，給予鐵劑補充也有一樣的反應³⁴⁻³⁶。因此，2012年KDIGO guideline定出，慢性腎臟病有貧血之病人，若考慮到減少紅血球生成素劑量，避免輸血風險，當TSAT <30%且ferritin <500ng/ml時，可先給予鐵劑補充1-3個月。KDIGO guideline同樣也指出當TSAT >30%或者ferritin >500ng/ml時，給予鐵劑的補充仍沒有足夠證據提出是否病人得到的好處比風險來的多，尤其目前大部分關於鐵劑補充的研究結果報告著重在血色素的變化和紅血球生成素劑量的改變，而不是病人本身的感染風險或死亡率³³。

鐵劑補充時，通常每三個月須監測TSAT和ferritin濃度來評估鐵劑治療的效果，當兩者同時下降需考慮病人是否有血液流失；同時上升需考慮鐵劑補充足夠；若ferritin增加TSAT和血色素卻下降則表示發炎反應阻斷網狀內皮細胞釋放鐵質。慢性腎臟病ferritin升高的原因包括慢性發炎、感染、營養不良、或是惡性腫瘤等，所以ferritin數值不一定和鐵質過量有絕對相關，針對鐵劑補充時，ferritin濃度的上限目前無絕對數值。Fishbane等人研究，當血清中ferritin >300及>500ng/ml時，排除鐵質缺乏的敏感度分別達92%及100%³⁷。Fernandez-Rodriguez等人的研究，發現ferritin >300及>600ng/ml時，排除鐵質缺乏的敏感度分別達92%及98%³⁸。還有，在血鐵沉積症 (hemochromatosis) 的病人身上，ferritin <1000ng/ml所做的肝臟切片無組織學上的變化³⁹；另一項研究在透析病人身上，透過superconducting quantum interference device (SQUID)測量肝臟內鐵質含量，發現ferritin濃度和肝臟內鐵質含量呈正相關，尤其當ferritin >340ng/ml時，鐵質過量的風險就會增加，但ferritin <340ng/ml仍有病人鐵質過量⁴⁰。研究無法排除病人是否因長期處於慢性發炎狀況，因而抑制肝臟細胞增加鐵質攝入或是釋放鐵質，但當病人ferritin較高時，實際上的確肝細胞鐵質含量是過多的。因此，目前國際間guideline建議鐵劑治療上限ferritin不超過500mg/dl。至於體內鐵質狀況與病人預後的關係，Kalantar-Zadeh等人針對長期

透析病人的分析，發現ferritin介於200-1200ng/ml及TSAT介於30-50%之間，有最低的心血管死亡率及整體的死亡率⁴¹。

紅血球生成素(EPO)

針對慢性腎臟病引起的貧血，主要治療還是用紅血球生成素來補充腎臟製造不足的部分。目前利用基因工程製造的重組型人類紅血球生成素(rHuEPO)主要是epoietin- α (Eprex)、epoietin- β (Recormon)以及darbepoetin (Nesp)。三者的差別在轉譯後蛋白質的醣化基團不同，尤其darbepoetin有較長的醣化基團，半衰期較長。2007年FDA通過持續性紅血球生成素接受器的作用劑(continuous erythropoiesis receptor activator, CERA)，直接刺激紅血球前驅細胞上的接受器上。KDOQI guideline建議，剛開始使用紅血球生成素，血紅素目標訂在每個月上升1-2g/dl¹。

關於紅血球生成素治療的副作用，生成素接受器除了存在紅血球前驅細胞外，也存在於血小板生成巨核細胞、血管內皮細胞、血管平滑肌細胞等。在血液透析病人身上，紅血球生成素的使用會使血管壁對血管張力素II(angiotensin II)及正腎上腺素(norepinephrine)的敏感度增加，內皮素(endothelin-1)增加，進而使血壓增加³⁸，然而目前仍未有隨機試驗直接比較輸血治療和紅血球生成素治療，使血色素升高對血壓影響的差別。紅血球生成素也會增加血小板的聚集，活化血小板；刺激血管內皮細胞分泌內皮素，抑制一氧化氮(NO)的合成；另外生成素還會刺激血管平滑肌細胞增加血管張力素接受器，使血管張力增加⁴²⁻⁴³。這些研究結果，或許可解釋紅血球生成素造成高血壓、血管堵塞或動脈粥狀硬化的部分原因。

目前紅血球生成素治療目標，2012年KDIGO guideline建議，慢性腎臟病未透析的病人，當血色素小於10g/dl時，可依據病人血色素降低的速度、之前對鐵劑補充的反應、輸血或給予紅血球生成素的風險、以及貧血的症狀等來評估是否需開始給予紅血球生成素。目前沒有證據證實在第三到五期慢性腎臟病病人，

矯正其血色素至正常範圍有較多的好處。2012年KDIGO guideline也建議，若是已進入透析的病人，當血色素在9-10g/dl時，紅血球生成素可開始使用來避免血色素低於9g/dl³³。

2007年KDOQI guideline建議貧血的慢性腎臟病病人，包括未透析與接受透析的病人，血色素須維持在11-12g/dl，治療上限不超過13g/dl；而在KDIGO guideline也建議紅血球生成素治療血色素不超過13g/dl。根據2010年一篇meta-analysis結論說明，血色素>13g/dl會增加中風、高血壓、以及血管通路血栓形成的機率⁴⁴。

紅血球生成素反應不良(EPO hyporesponsiveness)

紅血球生成素反應不良的狀況，也就是產生阻抗性，KDOQI guideline定義為當鐵劑補充後，每週靜脈給予450 U/kg或皮下注射300 U/kg仍無法維持或達到目標血紅素。KDIGO guideline則定義initial hyporesponsiveness為第一個月根據體重注射劑量後，血色素無明顯上升；acquired hyporesponsiveness為在血色素穩定後需要兩倍以上增加劑量來維持。對紅血球生成素有阻抗性的病人，也有較高的心血管疾病和死亡率的風險，其中原因包含病人可能本身就較多的既有疾病(cormorbidity)又或者是高劑量血紅素生成劑的副作用⁴⁵。

產生紅血球生成素反應不良的原因如下列：

一、絕對鐵質缺乏：對紅血球生成素反應不佳的病人之中，最主要的原因是鐵質缺乏，約佔了40%，表現起來病人ferritin及TSAT的檢驗都是低下的。若在補充過鐵劑後，病人仍然表現低血色素小球性貧血，低血清鐵質，低TSAT，正常sTfR，但ferritin增加，此種情況稱之為iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)⁴⁶。目前發現在IRIDA病人身上，有TMPRSS6基因突變，不論是家族性隱性遺傳或偶發性的例子均有⁴⁷。TMPRSS6 (Matriptase-2)是一種細胞膜上的蛋白酶，多表現在肝臟細胞上，它作用會分解細胞上的hemojuvelin膜蛋白，hemojuvelin本身就是BMP的co-receptor，如前文所述，BMP本是調節hepcidin基因轉譯

的重要活化因子，結果Matriptase-2就會抑制hepcidin的生成⁴⁸。但若此基因發生突變時，蛋白酶Matriptase-2製造缺乏，反而會造成hepcidin過度表現，導致鐵質利用不良。而目前對於TMPRSS6在調節hepcidin及鐵質方面仍需要更多的研究來佐證。

二、葉酸/維生素B12缺乏：這兩種缺乏均會導致大球性貧血(megaloblastic anemia)，葉酸缺乏原因多為營養不良或酗酒，維生素B12缺乏主要是一些胃部疾病甚至是藥物阻礙胃部內在因子(intrinsic factor)結合維生素B12，而兩種都和一些腸胃道疾病造成吸收障礙(malabsorption)有關。

三、Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) / Angiotensin II receptor blocker (ARB)：Angiotensin II會促進紅血球生成素製造，若renin-angiotensin system被這兩種藥物抑制，則會影響紅血球生成⁴⁹。尤其在ACEI使用時，Ac-SDKP調節因子濃度增加，會抑制造血幹細胞在細胞週期的分化。另外，ACEI對紅血球生成的抑制作用在劑量較低時較弱。

四、感染/發炎狀態：如前文所述，透析病人長期處的慢性發炎情況或處於急性感染時，高濃度的發炎細胞激素，會刺激hepcidin表現，會抑制紅血球生成素的製造及反應，研究證實，細胞激素和病人的預後、貧血以及對生成素的反應均有相關性⁵⁰。細胞激素也會影響紅血球生成素接受器的內化進而分解，最終結果造成生成素的阻抗性⁵¹。

五、透析不足：研究顯示，相較於透析不足的病人(Kt/V <1.2)，紅血球生成素的劑量在有足夠透析(dialysis adequacy)的病人身上明顯使用較少⁵²。另外也發現，使用高透量透析膜(high-flux)和低透量透析膜(low-flux)不影響紅血球生成素的劑量⁵³。使用較少造成發炎反應及細胞激素(TNF- α , IFN- γ , IL-6)產生的生物相容性透析膜(biocompatibility)或超純透析液(ultrapure dialysate)也證實使用紅血球生成素的反應會較好⁵⁴。

六、溶血/出血：在透析過程中發生溶血是少見的，原因包括透析管路不通順或阻塞造成

紅血球機械性的破壞，透析液溫度過高，或是透析用水受到化學物質污染(如氯胺、甲醛、漂白水)等，都會造成溶血性貧血。

七、副甲狀腺亢進：骨髓紅血球生成母細胞有活性維生素D (calcitriol)接受器，calcitriol可促進紅血球母細胞的成熟，在慢性腎臟病的狀況下，calcitriol缺乏也是副甲狀腺亢進的原因之一。另外，在透析病人上，許多研究顯示，嚴重副甲狀腺亢進造成骨髓纖維化(osteitis fibrosa)，貧血程度較嚴重，紅血球生成素劑量也會需要較多⁵⁵。

八、純紅血球再生不良(pure red cell aplasia)：因注射紅血球生成素引起的抗體相關純紅血球再生不良是很少見的，發生原因為合成的生成素蛋白質聚集(aggregates)類似自體抗原結構(self-epitope)活化B細胞，尤其在Eprex使用發生較Recormon來的多，和藥品注射填充物(prefilled syringes)成分有關；皮下注射也比靜脈注射較易發生，和皮下含有較多抗原呈現細胞或藥物吸收速度較慢有關。病人會表現對紅血球生成素抗性，血紅素快速下降至5-6g/dl，血液中網狀紅血球數量小於 $10 \times 10^9/l$ ，白血球或血小板數量是正常的。骨髓穿刺檢查會呈現紅血球芽母細胞缺乏，確定診斷為血中出現抗紅血球生成素抗體⁵⁶。治療方式必須先停止紅血球生成素的使用，先以輸血來矯正貧血，免疫抑制劑可用類固醇和cyclosporin合併使用或單用，最有效的處置仍然是腎臟移植⁵⁷。另外，研究證實peginesatide也可以用來治療。

九、惡性腫瘤：惡性腫瘤貧血和慢性發炎相關的細胞激素有關，機轉包括抑制紅血球生成素製造，抑制紅血球生成素接受器的反應，增加hepcidin的產生⁵⁸。

十、營養不良：在透析病人中，蛋白質-熱量營養不良(protein-energy malnutrition)和慢性發炎兩者相互關聯，稱之為營養不良-發炎症候群(malnutrition-inflammation complex syndrome)，有研究顯示，評估發炎狀態和營養狀態的檢驗數值可獨立預測紅血球生成素的反應⁵⁹。

十一、血液方面疾病：在反應不良的原因當中，也需評估血液方面疾病，尤其是骨髓發

育不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 需要較大劑量的紅血球生成素，對生成素的反應時間也會較長。

貧血治療的新發展

一、Peginesatide

Peginesatide (Hematide™) 是一種合成的聚乙二醇胜肽，可以和紅血球生成素接受器結合且活化刺激紅血球生成的胜肽，最早在1996年發現，但因為它不包含有紅血球生成素的抗原決定位 (epitope)，所以不會引起人體內產生對抗紅血球生成素的抗體，也不會有交互作用⁶⁰。因此，在2009年有研究用來治療慢性腎臟病因使用紅血球生成素且有骨髓穿刺後診斷的純紅血球再生不良，病人有明顯反應且達到血色素的治療目標⁶¹。目前，peginesatide 已通過 phase 3 人體試驗，證實治療透析病患貧血使用 peginesatide 和紅血球生成素相較之下有相似的效果與安全性，已由FDA在2012年3月認可上市，一個月從皮下或靜脈注射一次，但對於慢性腎臟病未進入透析的病患，人體試驗發現和使用紅血球生成素來比較，卻有無法解釋的較高心血管事件發生率及死亡率，因此 peginesatide 不建議使用在未透析的病人身上⁶²。但最近觀察到使用的透析患者中有0.2%會有嚴重的過敏反應，有0.02%發生致命的過敏性反應，所以FDA於2013年2月宣布回收該產品。

二、HIF stabilizers

HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) 是由HIF-1 α 和HIF-1 β 所組成的二具體 (heterodimer)，HIF-1 β 存在細胞核內，而HIF-1 α 在細胞質內，其中HIF-1 α 會受到氧氣的調控。Semeza等人於1991年發現，HIF-1可以辨識紅血球生成素DNA序列中增強子 (enhancer) 上其中一段缺氧反應元件 (hypoxia response element)，與之結合後就會促進紅血球生成素的轉譯。

在氧氣足夠時，HIF-1 α 會被細胞質中的酵素 prolyl hydroxylase 水解，分解之後的HIF-1 α 則會去和 von Hippel Lindau 抑瘤蛋白 (tumor suppressor protein) 結合，此複合物會被

蛋白酶降解 (proteasomal degradation by ubiquitin ligase)，最終HIF-1 α 無法進入細胞核與HIF-1 β 結合，DNA的轉譯動作被抑制。反之，缺氧狀況下，HIF-1 α 會磷酸化進入細胞核與HIF-1 β 結合，接著促進紅血球生成素的製造。

因此抑制 prolyl hydroxylase 就可以穩定HIF因子進而增加紅血球生成素基因的轉錄。最早合成的HIF stabilizer 為FG-2216，可增加內生性的紅血球生成素，好處還包括此種藥物為口服，而且HIF stabilizer 會調節許多其他影響紅血球生成反應中的基因，如生成素接受器、transferrin、transferrin receptor、ferroportin、DMT-1等，hepcidin 製造也會受到抑制⁶³⁻⁶⁴。然而進入到 phase 2 人體試驗時，卻發現病人有肝細胞壞死及肝功能異常的結果，所以FDA中止臨床試驗⁶⁵。第二代的HIF stabilizer 是FG-4592，目前仍在進行 phase 2 的臨床試驗，發現會刺激血管新生，所以可能會有促進腫瘤生長的副作用⁶⁶。

三、Hepcidin modulation

如前文所述，慢性腎臟病的病人體內有較高濃度的hepcidin，會阻斷細胞對鐵質的利用，因此若能阻斷hepcidin作用，就可以改善慢性發炎所造成的貧血。目前有RNA-based antagonist (NOX-H94) 被合成，動物實驗證實可改善貧血⁶⁸；另外，還有一種是透過 antisense oligonucleotide 使hepcidin基因轉錄的mRNA無法往下轉譯hepcidin。不論用何種方法來抑制hepcidin作用，都尚未運用人體試驗上，是考量到hepcidin仍有其他抗微生物的特性，或許會加重感染的風險⁶⁷。

四、GATA-2 inhibitors

GATA-2也是種調控紅血球生成素基因的因子，能夠藉由抑制啓動子 (promoter) 來抑制紅血球生成素DNA的轉譯。目前有兩種口服GATA-2 inhibitor (K-7174, K-11706) 用在動物實驗上，可改善慢性疾病引起的貧血⁶⁹⁻⁷⁰。如同HIF stabilizer，GATA inhibitor或許也會活化到紅血球生成素之外的基因。

五、EPO gene therapy

基因治療是利用病毒載體把基因導入細胞核做表現，目前已有小規模phase 1-2人體試驗進行中，初步結果顯示病人體內的紅血球生成素濃度會增加，而且能夠維持足夠的血紅素⁷¹。

結論

總結來說，治療慢性腎臟病貧血首要是鐵質評估，近年來對於hepcidin在調節鐵質平衡所扮演的角色有更多的認識，高濃度的hepcidin會抑制鐵的吸收及釋放利用，鐵劑補充、發炎反應、或腎臟清除率等則會影響hepcidin的濃度，只是目前研究結果未證實有較好的預測力，而血清ferritin濃度及TSAT仍是較常拿來評估鐵質含量的工具。慢性腎臟病造成的功能性鐵質缺乏，當ferritin濃度大於500ng/ml時，持續給予鐵劑治療對病人是否有足夠的安全性及較好的長期預後，仍需要研究來佐證。至於紅血球生成素使用，國際間指引制定的治療目標維持不超過13g/dl，尤其需注意的是一些造成生成素阻抗性的原因。而其他發展中紅血球生成素的替代品，除了peginesatide曾經上市使用，其他試驗中的藥物目前仍有許多安全上的顧慮。

參考文獻

- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006 (suppl 3); 47: S1-S146.
- Daniel E. Weiner, Hocine Tighiouart, Panagiotis T et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1803-10.
- El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005; 67: 1483-8.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
- Koury MJ, Kelley LL, Bondurant MC. The fate of erythroid progenitor cells. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 718: 259-267.
- Yujie Cui, Qingyu Wu, Yiqing Zhou. Iron-refractory iron deficiency anemia: new molecular mechanisms. *Kidney Int* 2009; 76: 1137-41.
- Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; 306: 1520-8.
- Babitt JL, Lin HY. Molecular Mechanisms of Heparin Regulation: Implications for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 726-41.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-3.
- Ramey G, Deschemin JC, Durel B, et al. Heparin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica* 2010; 95: 501-4.
- Daniel W. Coyne. Heparin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int* 2011; 80: 240-44.
- Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008; 320: 1088-92.
- Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007; 117: 1926-32.
- Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis. *Blood* 2008; 111: 924-31.
- Gaenger H, Marschang P, Sturm W, et al. Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2189-94.
- Weiss G, Gordeuk VR. Benefits and risks of iron therapy for chronic anaemias. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (suppl 3): 36-45.
- Tietz NW, Rinker AD, Morrison SR. When is a serum iron really a serum iron? The status of serum iron measurements. *Clin Chem* 1994; 40: 546-51.
- Mitsuiki K, Harada A, Miyata Y. Assessment of iron deficiency in chronic hemodialysis patients: investigation of cutoff values for reticulocyte hemoglobin content. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 52-7.
- Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, et al. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 912-22.
- Chuang CL, Liu RS, Wei YH, et al. Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 370-7.
- Cullen P, Soffker J, Hopfl M, et al. Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 659-65.
- Braun J, Lindner K, Schreiber M, et al. Percentage of hypochromic red blood cells as predictor of erythropoietic and iron response after I.V. iron supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1173-81.
- Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, et al. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ* 1992 25; 304: 225-6.
- Mei Chung, Denish Moorthy, Nira Hadar, et al. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in

- Late-Stage Chronic Kidney Disease Comparative Effectiveness Reviews 2012; AHRQ Publication No. 12(13)
25. Braun J. Erythrocyte zinc protoporphyrin. *Kidney Int* 1999; 69: S57-S60.
 26. Singh AK, Coyne DW, Shapiro W, et al. (DRIVE study). Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. *Kidney Int* 2007; 71: 1163-71.
 27. Kemna EHJM, Kartikasari AER, van Tits LHJ, et al. Regulation of hepcidin: insights from biochemical analysis on human serum samples. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 40: 339-46.
 28. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009; 75: 976-81.
 29. Ford B, Eby C, Scott M, et al. Intra-individual variability in serum hepcidin precludes its use as a marker of iron status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 769-73.
 30. Kato A, Tsuji T, Luo J, et al. Association of prohepcidin and hepcidin-25 with erythropoietin response and ferritin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008; 28: 115-21.
 31. Tessitore N, Girelli D, Camprotrini N, et al. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3996-4002.
 32. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation (DRIVE study). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 975-84.
 33. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl)* 2012; 2: 279-335.
 34. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1416-23.
 35. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2406-11.
 36. Stancu S, Barsan L, Stanciu A, et al. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 409-16.
 37. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2654-7.
 38. Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 508-13.
 39. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among US patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 627-33.
 40. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1091-8.
 41. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070-80.
 42. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(suppl): S112-S9.
 43. Maschio G. Erythropoietin and systemic hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(suppl 2): 74-9.
 44. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
 45. Kilpatrick RD, Crichtlow CW, Fishbane S, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1077-83.
 46. Yujie Cui, Qingyu Wu, Yiqing Zhou. Iron-refractory iron deficiency anemia: new molecular mechanisms. *Kidney Int* 2009; 76: 1137-41.
 47. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008; 40: 569-71.
 48. Silvestri L, Pagani A, Nai A, et al. The serine protease matriptase-2 (Tmprss6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab* 2008; 8: 502-11.
 49. Mrug M, Stopka T, Julian BA, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; 100: 2310-14.
 50. Keithi-Reddy SR, Addabbo F, Patel TV, et al. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 782-90.
 51. Karien van der Putten. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 47-57.
 52. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, et al. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 111-4.
 53. Richardson D, Lindley EJ, Bartlett C, et al. A randomized, controlled study of the consequences of hemodialysis membrane composition on erythropoietic response. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 551-60.
 54. Sitter T, Bergner A, Schiffl H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1207-11.
 55. Ilman B, Drüeke I and Kai-Uwe Eckardt. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 5): 28-31.
 56. Pollock C, Johnson DW, Horl WH, et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 193-99.
 57. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, et al. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective

- study. *Lancet* 2004; 363: 1768-71.
58. John W. Adamson. The Anemia of Inflammation/Malignancy: Mechanisms and Management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008: 159-65.
 59. Manoch Rattanasompattikul. Association of malnutrition–inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Kidney Research and Clinical Practice* 2012; 31: A58.
 60. Wrighton NC, Farrell FX, Chang R, et al. Small peptides as potent mimetics of the protein hormone erythropoietin. *Science* 1996; 273: 458-64.
 61. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1848-55.
 62. Iain C. Macdougall, M.D, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013; 368: 320-32.
 63. Urquilla P, Fong A, Oksanen S, et al. Upregulation of endogenous EPO in healthy subjects by inhibition of HIF-PH. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 546A.
 64. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F1-F13.
 65. Astellas Pharma Inc. Adverse event of FG-2216 for the treatment of anemia. Media Release May 07, 2007. http://www.astellas.com/global/about/news/2007/pdf/070507_eg.pdf. Accessed October 15, 2011.
 66. Besarab A, Hulter HN, Klaus S, et al. FG-4592, a novel oral HIF prolyl hydroxylase inhibitor, elevates hemoglobin in anemic stage 3/4 CKD patients. *American Society of Nephrology Congress* 2010, Denver, CO; SA-FC416.
 67. Iain C. Macdougall. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 444-51.
 68. Noxxon Pharma AG pipeline. NOX-H94, 44-nucleotide L-RNAoligonucleotide linked to 40 kDa PEG.
 69. http://www.noxxon.com/index.php?option=com_content&view=article&id_88&Itemid_100. Accessed May 29, 2011.
 70. Imagawa S, Nakano Y, Obara N, et al. A GATA-specific inhibitor (K-7174) rescues anemia induced by IL-1beta, TNFalpha, or L-NMMA. *FASEB J* 2003; 17: 1742-44.
 71. Nakano Y, Imagawa S, Matsumoto K, et al. Oral administration of K-11706 inhibits GATA binding activity, enhances hypoxia-inducible factor 1 binding activity, and restores indicators in an in vivo mouse model of anemia of chronic disease. *Blood* 2004; 104: 4300-7.
 72. Medgenics press release April 27, 2010. Medgenics granted approval for extension of anaemia trial. http://www.medgenics.com/downloads/Announcement-MOH_270410.pdf. Accessed October 15, 2011.

Anemia of Chronic Kidney Disease: Diagnostic Tool and Treatment Update

I-Ching Kuo¹, Chi-Chih Hung^{1,2}, and Hung-Chun Chen^{1,2}

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University*

²*Faculty of Renal Care, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

The prevalence of anemia associated with chronic kidney disease (CKD) begins to increase significantly until stage 3 of CKD. Erythropoietin stimulating agents (ESA) in combination with iron are required for optimal management of the anemia currently. ESA hyporesponsiveness remains a marker for adverse outcomes, and iron deficiency is the most common cause. Main factors that contribute to iron deficiency include inadequate dietary iron, blood loss from gastrointestinal tract or during dialysis processes, and impaired iron release from body stores that is unable to meet the demand for erythropoiesis. Chronic inflammation enhances hepcidin production which accounts for the reticuloendothelial cell iron blockade and impaired intestinal iron absorption. Ferritin, an acute phase reactant, measured clinically is influenced by inflammation with CKD. Therefore, serum ferritin level >100ng/ml is recommended for patients with non-dialysis chronic kidney disease and >200ng/ml for dialysis patients. This article reviews the pathogenesis of anemia in CKD, the diagnostic tool of iron homeostasis, the role of hepcidin in regulation of inflammation related anemia, and the newer strategies for correction of anemia. (*J Intern Med Taiwan* 2013; 24: 278-287)