

The background of the cover features a dark, almost black, field with several bright red, glowing, circular structures that resemble red blood cells. These cells are out of focus, creating a bokeh effect. The largest cell is in the lower-left quadrant, while a smaller one is centered near the top. The overall aesthetic is scientific and clinical.

慢性肾脏病贫血

林善燏 主编



中国协和医科大学出版社

慢性肾脏病贫血

林善钺 主编

 中国协和医科大学出版社

© 珐博进（中国）医药技术开发有限公司 2019

图书在版编目（CIP）数据

慢性肾脏病贫血 / 林善镡主编. —北京：中国协和医科大学出版社，
2019. 2

ISBN 978-7-5679-0298-5

I. ①慢… II. ①林… III. ①慢性病-肾性贫血-诊疗 IV. ①R556.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2018）第 270570 号

慢性肾脏病贫血

主 编：林善镡

责任编辑：田 奇

出版发行：中国协和医科大学出版社

（北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260431）

网 址：www.pumcp.com

经 销：新华书店总店北京发行所

印 刷：中煤（北京）印务有限公司

开 本：710×1000 1/16 开

印 张：29.25

字 数：450 千字

版 次：2019 年 3 月第 1 版

印 次：2019 年 3 月第 1 次印刷

定 价：108.00 元

ISBN 978-7-5679-0298-5

（凡购本书，如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题，由本社发行部调换）

慢性肾脏病贫血

林善铨 主编

编写者

(以姓氏笔画为序)

- 王小钦 复旦大学附属华山医院血液科 教授
左 力 北京大学人民医院肾脏病科 教授
任 红 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏病科 教授
刘必成 东南大学附属中大医院肾脏病科 教授
刘志红 东部战区总医院国家肾脏病临床医学研究中心 教授
李雪梅 中国医学科学院北京协和医院肾脏病科 教授
张 萍 浙江大学附属第一医院肾脏病科 教授
张路霞 北京大学第一医院肾脏病科 教授
陈 楠 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏病科 教授
陈江华 浙江大学附属第一医院肾脏病科 教授
林果为 复旦大学附属华山医院血液科 终身教授
林洪丽 大连医科大学附属第一医院肾脏病科 教授
林善铨 复旦大学附属华山医院肾脏病科 终身教授
郁胜强 海军军医大学长征医院肾脏病科 教授
赵明辉 北京大学第一医院肾脏病科 教授
郝传明 复旦大学附属华山医院肾脏病科 教授
梅长林 海军军医大学长征医院肾脏病科 教授
蔡广研 中国人民解放军总医院肾脏病科 教授

主编助理

游怀舟 尤 莉

主编简介



林善钺 男，终身教授，博士生导师。

1959年上海第一医学院医学系毕业，同年在复旦大学附属华山医院（原上海医科大学附属华山医院）工作至今。1980~1989年先后在美国加利福尼亚州大学心血管研究所、加州大学肾脏研究中心、哈佛大学麻省总医院等进修、工作、研究。现任复旦大学肾脏研究所所长，华山医院终身教授。

林善钺教授曾先后任：华山医院肾脏病科主任（1988~2000），国家211工程复旦大学附属华山医院（原上海医科大学附属华山医院）肾脏学科负责人（1998~2007），纽约中华医学基金会上医大肾脏研究中心主任（1991~1998），华山医院内科教研室主任（1989~1998）。中华医学会肾脏病学分会主任委员（1998~2002），中华医学会理事（2000~2006），上海市肾脏病学分会主任委员（1994~2002），上海医学会常务理事，中华肾脏病杂志总编辑（1998~2003），国际肾脏病学会理事（2002~2008），国际肾脏病学会全球发展委员会理事（1998~2009）。（原）卫生部最高成果终审评审委员会委员等职。

主编《当代肾脏病学》、《实用内科学》、《现代肾脏生理与临床》等，2000~2011年担任《英国医学杂志》（BMJ）中文版副主编，《国际肾脏杂志》（KI）中文版副总编。

1985年获美国外籍教授优秀科研奖，1989年获国家教委科研成果二等奖，1990年获享受国家特殊贡献人员奖，1992年获上海市优秀教师奖，1998年获优秀博士生导师奖，2001年获上海市科技进步二等奖，2001年获中华医学二等奖，2003年获美国国家肾脏基金会国际杰出贡献奖获得者。2015年获国际肾脏病学会亚太地区进步奖。

前 言

贫血是慢性肾脏病（CKD）最常见并发症之一。贫血参与了此类病人的临床表现、生活质量下降、住院率增加；长期贫血参与和加剧了心血管并发症的形成；严重贫血甚至可以是心血管并发症死亡原因；也有临床观察，贫血可能还参与了 CKD 的进展。关于 CKD 贫血的危害早已为人们所共知。晚近对 CKD 贫血的认识有根本性改变。然而针对 CKD 贫血专著甚少。介绍有关 CKD 贫血现代概念的专著至今在国内外尚未见。

肾脏促红细胞生成激素（EPO）缺乏是 CKD 贫血发生机制的传统解析。20 世纪 80 年代中期开始人工重组促红细胞生成素的临床问世并取得惊人的纠正贫血效果，一度被认为解决了 CKD 贫血。

然而近 30 年实践并未实现人们最初的期望，表现为不是所有 CKD 贫血对 EPO 反应都良好；EPO 本身引起高血压、高凝等参与了心血管并发症的发生；在应用 EPO 治疗 CKD 贫血时对口服铁剂往往反应不良，而静脉注射铁剂纵然可以克服此问题，但同时又带来诸多更严重后果。

低氧诱导因子（HIF）的发现为近代对机体氧代谢调节的认识打开了一个崭新的认识。HIF 启动通过复杂的分子生物学过程转录出众多基因，随后编码出一系列蛋白，用来对抗因为缺氧所导致组织损伤的多种后果。CKD 贫血所导致的缺氧，当然也会激起 HIF 的反应，进而纠正贫血。然而，由于 CKD 贫血是因为肾脏 EPO 产生细胞丧失的结果，HIF 启动能否在 CKD 起到纠正贫血作用成为对现实的挑战。

基础研究显示，肝脏也可以产生 EPO。不同的是：绝大多数肝脏产生 EPO 仅在胚胎期间发生。出生以后血中测出的 EPO 仅仅极少量源自肝脏。有幸的是：经过 HIF 作用，在肾脏 EPO 产生能力极度下降的背景下，可以使肝脏产生 EPO 能力恢复，从而担负起重新产生红细胞的功能。与此同时还发现，HIF 启动除促进 EPO 产生以外也还通过多种

机制纠正了造成 CKD 贫血所同时存在的铁代谢异常。

HIF 基因上脯氨酰羟化酶情况是决定 HIF 活化和失活的关键。脯氨酰羟化酶 (PHD) 则是完成 HIF 对氧浓度改变调节的关键。缺氧时 HIF 系统快速活化;但是一旦氧浓度重新上升, HIF α 各个亚型上的特殊位点则被上述羟化酶羟化, 进而 HIF 作用停止。PHD 这种快速对 HIF 的调节保证了细胞含氧浓度的恒定从而使其称为氧感受器。PHD 这种灵活、精准对细胞氧状态改变的影响, 使通过 PHD 干预 HIF 使其作用持续, 从而对对抗缺氧的情况基因将稳定存在成为可能, 也造就了利用稳定 HIF 系统达到治疗 CKD 贫血的基础。

为了系统了解 CKD 贫血认识, 作者根据对 CKD 贫血新认识编写此书。

本书特点:

1. 系统地全面介绍 CKD 贫血最新基础与临床知识: 首先从 CKD 发病情况、CKD 进展机制以及糖尿病肾病出发, 介绍目前 CKD 发病情况以及根据进展特点, 结合糖尿病发病快速增加从而大量以糖尿病肾病组成的 CKD 即将到来的现实, 提示该问题的重要性。其次介绍贫血机制以及 CKD 贫血的流行病学特别在我国情况展示出严重性。之后系统介绍 EPO 生理以及历年来人们对因为 EPO 而能够纠正贫血所可能带来 CKD 预后改善等美好期望而探讨的几个重要临床试验。不幸的是, 这些结果并没有证实了人们的期望, 反而揭示了 EPO 特别是大剂量 EPO 可能带来的危险性, 由此激励了人们对 CKD 贫血机制和治疗手段进一步思考。同时, 也发现了影响铁代谢的一些因子 (如铁调素)。在认识上述主要科学背景下, 本书开始介绍 HIF 系统生理与病理生理, 同时参照高原缺氧情况对机体各器官病变的影响, 验证了 HIF 对多种病理情况的有益作用, 从侧面说明轻度 HIF 系统的激活对众多病理生理过程有保护作用。由于脯氨酰羟化酶抑制剂 FG4592 可以通过稳定 HIF 作用同时本药已经在我国进行了 1~3 期临床试验, 本书也介绍该试验初步结果, 显示了临床实践的价值。最后, 为了扩大读者的认识, 本书还涉及了 HIF 对 CKD、糖尿病、急性缺血再灌注疾病的地位等当代认识。在全书最后一章, 作者全面阐述应用低氧诱导因子所涉及的多种临床问题, 分别从基础、临床做出详尽评述。以便读者更全面理解。

2. 本书系统包括在中国 CKD 流行病学、糖尿病肾病、CKD 贫血现状的内容, 可使读者更好地了解 CKD 贫血问题在我国的严重状况, 从

而更全面认识 EPO 的不足、发展根据对 CKD 贫血新认识的新治疗手段的迫切性。

3. 本书邀请了我国肾脏病十一大权威治疗单位的教授参加编写,他们对 CKD 严重性以及 CKD 贫血的重要性有丰富的理论和实践体会,因此所写内容既反映临床现实和基础理论的关键,又代表了我国当代肾脏学界对 CKD 贫血的权威观点。

4. 本书各章主要参考文献,尽量囊括了该问题权威著作,同时也包括本领域最新发表的文章。

本书主编愿借此真诚地感谢参与编写的专家、教授,感谢他们的努力和合作。

由于本人学术水平有限,书中不足、错误在所难免。殷切希望同道批评指正。

林善铨

复旦大学附属华山医院

目 录

第一章 慢性肾脏病概况	1
第一节 慢性肾脏病的定义和分期	1
一、慢性肾脏病的定义	1
二、CKD 分期	3
三、GFR 测定和意义	4
第二节 慢性肾脏病的流行病学	9
一、全球 CKD 流行病学特点	9
二、我国 CKD 流行病学	13
三、CKD 对社会的影响	16
第三节 慢性肾脏病的不良预后	18
一、CKD 与肾功能进展	19
二、CKD 与 CVD	21
三、CKD 与死亡	23
第二章 慢性肾脏病进展与临床	30
第一节 慢性肾脏病进展性质与特点	30
一、肾小球功能及结构改变	30
二、肾小管间质炎症及纤维化	31
三、血管硬化	32
第二节 正常肾脏血流动力学的维持机制及重要意义	33
一、自身调节	34
二、肾交感神经的作用	34
三、肾素-血管紧张素的作用	34
四、其他机制	35
第三节 慢性肾脏病进展的主要机制	35
一、血流动力学异常	36
二、肾小管高代谢	37

三、蛋白尿	38
四、脂质代谢紊乱	39
五、氧化应激	40
六、蛋白质饮食	41
七、肾内缺氧	41
八、酸碱失衡	42
九、尿毒症毒素	42
十、各种细胞介质、生长因子	44
第四节 慢性肾脏病进展临床评价与标记	47
一、CKD 进展临床评价指标	48
二、预测 CKD 进行的生物标志物	55
第三章 糖尿病与糖尿病肾病	66
第一节 糖尿病肾病及其临床表现	66
一、糖尿病肾病的流行病学特点	66
二、糖尿病肾病的临床诊断标准	67
三、糖尿病肾病的临床表现	68
四、糖尿病肾病的筛查和肾功能评价	70
第二节 糖尿病肾病的防治	71
一、生活方式指导	72
二、控制血糖	73
三、控制血压	75
四、纠正脂质代谢紊乱	77
五、降低尿酸治疗	78
六、抑制糖基化终末产物 (AGE) 受体 (RAGE)	
治疗糖尿病肾病的前景	79
七、醛糖还原酶抑制剂对糖尿肾病的保护作用	80
八、肾脏替代治疗	80
第三节 糖尿病肾病贫血特点和治疗	81
一、糖尿病贫血的流行病学	81
二、糖尿病肾病患者的贫血特点和机制	84
三、贫血的不良后果	87
四、糖尿病肾病贫血的治疗	90
第四节 糖尿病肾病新型分子标志物研究	100

一、新型的糖尿病肾病早期诊断和预后判断分子标志物	100
二、基于多组学的糖尿病肾病分子标志物研究	101
第四章 贫血	123
第一节 骨髓红细胞造血与调控	123
一、造血干/祖细胞的增殖和分化	123
二、造血微环境和幼红细胞岛	125
三、红细胞造血的调控	125
第二节 贫血的发病机制分类	126
一、红细胞生成减少引起的贫血	126
二、红细胞破坏过多引起的贫血	128
第三节 贫血的病理生理和临床表现	130
一、一般表现	131
二、呼吸系统	131
三、循环系统	132
四、消化系统	132
五、泌尿系统	132
六、其他系统	132
第四节 贫血的诊断思路	133
一、贫血的诊断标准	133
二、贫血的归类诊断	134
三、贫血的病因诊断	136
第五章 慢性肾脏病贫血的流行病学与临床	139
第一节 慢性肾脏病贫血机制	139
一、红细胞生成减少	140
二、红细胞寿命缩短	142
第二节 我国慢性肾脏病贫血的流行病学	143
第三节 贫血对预后的影响	148
第四节 我国慢性肾脏病贫血现状与问题评述	152
第六章 促红细胞生成激素	161
第一节 促红细胞生成激素	161
一、肾脏产生 EPO 的部位及细胞	162
二、产生 EPO 的肾外组织细胞	162
三、EPO 受体及其分布	163

四、EPO 与 EPOR 结合后的信号通路	164
五、影响 EPO 合成及分泌的因素	166
六、EPO 的作用	168
七、肾脏疾病与 EPO	171
第二节 重组人促红细胞生成素	174
一、EPO 基因的克隆和重组人 EPO	174
二、rHuEPO 纠正肾性贫血的作用	175
三、影响 rHuEPO 疗效的因素	176
四、rHuEPO 对肾脏以外器官的作用及临床意义	176
第三节 红细胞生成刺激剂及其利弊	179
一、红细胞生成刺激剂的由来	179
二、各种 ESAs	181
三、ESAs 治疗的潜在风险	186
第七章 历年来重组人红细胞生成素临床试验结果与评价	196
第一节 重组人红细胞生成素概述	196
一、重组人红细胞生成素	196
二、达依泊汀- α	196
三、持续性红细胞生成素受体刺激剂	196
第二节 红细胞生成刺激剂治疗肾性贫血的目标探寻	197
一、红细胞比容正常化研究	197
二、CHOIR 研究	199
三、CREATE 研究	200
四、TREAT 研究	202
第三节 红细胞生成刺激剂对红细胞生成以外的效应	204
一、生存率	204
二、脑卒中	207
三、ESAs 的肾脏保护作用	209
四、肿瘤	213
第八章 促红细胞生成素抵抗的病理生理与临床	227
第一节 促红细胞生成素抵抗	227
第二节 促红细胞生成素抵抗的确定	228
第三节 促红细胞生成素抵抗的现状	229
一、国际 EPO 抵抗的现状	229

二、我国 EPO 抵抗的现状	230
第四节 促红细胞生成素抵抗的病理生理机制	230
一、炎症	230
二、绝对性或功能性铁缺乏	232
三、继发性甲状旁腺功能亢进	233
四、维生素 D 缺乏	234
五、铝中毒	235
六、营养不良	235
七、隐性出血或溶血	235
八、其他	235
九、rHuEPO 相关性纯红再障 (PRCA)	235
第五节 促红细胞生成素抵抗的后果	237
一、EPO 抵抗对患者预后的影响	237
二、高剂量 EPO 对患者预后的影响	238
第六节 促红细胞生成素抵抗的基础与临床治疗	238
一、铁缺乏	239
二、PRCA	240
三、其他病因的治疗	241
四、增加内源性 EPO 的反应性	242
五、新型 ESA 药物	242
第七节 从促红细胞生成素认识转变评价促红细胞生成素	244
第九章 铁代谢与造血	250
第一节 正常铁代谢	250
一、铁的来源	250
二、铁的吸收	250
三、铁的转运	253
四、铁の利用	254
五、铁的再利用	256
第二节 铁生理与分子细胞生物学与临床	257
一、铁与造血	257
二、铁与代谢	258
三、铁代谢异常与 CKD 贫血	259
四、铁与其他疾病	260

第三节 铁代谢各种评价指标及其临床意义	261
一、血清铁蛋白和转铁蛋白饱和度	261
二、可溶性转铁蛋白受体	262
三、铁调素	262
四、肝活检	263
五、肝脏铁储备的无创影像学检查	263
第四节 慢性肾脏病铁代谢异常纠正	264
一、CKD 患者铁剂应用指南	264
二、铁状态的评估	264
三、各种口服铁剂的应用	265
四、静脉铁剂的应用	266
第十章 铁调素	279
第一节 铁调素的定义及发现	279
一、铁调素的定义	279
二、铁调素的发现及命名	279
三、铁调素对铁代谢的调节作用	280
第二节 铁调素的分子结构	280
第三节 影响铁调素的因素及机制	282
一、机体铁状态与铁调素	282
二、机体炎症与铁调素	283
三、红细胞的生成与铁调素	284
四、机体缺氧与铁调素	285
五、其他调节因子	286
第四节 调控铁调素表达的临床因素	287
一、铁代谢异常对铁调素表达的调控作用	287
二、贫血与红细胞生成对铁调素表达的调控作用	287
三、感染与炎症状态对铁调素表达的调控作用	288
四、缺氧对铁调素表达的调控作用	288
五、胰岛素抵抗对铁调素表达的调控作用	289
第五节 慢性肾脏病时铁调素的变化及其临床意义	289
一、肾小球滤过率对铁调素的影响	289
二、CKD 炎症状态对铁调素的影响	290
三、CKD 铁状态对铁调素的影响	290

四、CKD 缺氧状态对铁调素的影响	290
五、CKD 患者 EPO 应用对铁调素的影响	291
第六节 铁调素与慢性肾脏病贫血	291
一、铁调素对铁代谢的影响	291
二、铁调素与 EPO 抵抗	292
三、抑制铁调素的治疗	292
第七节 从铁调素的发现与认识谈慢性肾脏病贫血治疗 的新评价	294
一、CKD 贫血治疗存在的问题	294
二、EPO 治疗低反应性	294
三、抑制铁调素水平对 CKD 贫血的治疗	294
第十一章 低氧诱导因子——脯氨酰羟化酶的生理与病理 生理	301
第一节 低氧诱导因子的结构、调节与病理生理	301
一、HIFs 分类及结构	301
二、HIFs 的调节	302
三、HIFs 与病理生理	305
第二节 脯氨酰羟化酶的功能及调节	306
PHDs 的底物特异性	307
第三节 先天性红细胞增多症	310
一、VHL 和 VHL 疾病	310
二、红细胞增多症	313
第四节 脯氨酸氧化酶抑制剂治疗慢性肾脏病贫血	314
一、常见的 PHI 种类	314
二、PHI 与贫血	315
第十二章 高原生理与临床	325
第一节 高原地区氧代谢	325
一、高原地区大气压和氧分压	325
二、高原地区机体的病理生理反应	326
三、高原地区与疾病	328
第二节 低氧诱导因子在高原地区的作用	329
一、HIF 和 HIF 的调节	329
二、脯氨酰羟化酶	330

三、HIF 通路在高原地区的作用	330
四、HIF 相关基因在藏族人高原适应中的作用	332
第三节 高原地区心血管疾病状况	333
一、冠状动脉疾病	333
二、心力衰竭	334
三、心律失常和心源性猝死	335
四、高血压	336
第四节 高原地区肿瘤发生状况	337
一、高原地区肿瘤发生和死亡率的状况	337
二、高原暴露影响肿瘤发生率和死亡率的机制	337
三、高原地区铁代谢和癌性贫血	338
第五节 高原地区慢性肾脏病发病情况与临床表现特点	339
第六节 高原地区 ESRD 贫血透析存活率与死亡率	341
第十三章 FG-4592 治疗慢性肾脏病贫血的中国实践	347
第一节 临床研究概述	347
第二节 II 期临床研究	348
一、II 期临床研究进展概述	348
二、在非透析依赖性慢性肾病受试者中进行的研究	349
三、在透析依赖性慢性肾病人群中进行的研究	353
四、其他观察分析	356
五、安全性	357
第三节 III 期临床研究	359
一、中国 III 期临床研究	359
二、中国以外正在进行的 III 期临床研究	360
第十四章 其他低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂的 临床研究现状	364
一、HIFs 与红细胞生成	364
二、HIFs 的降解	365
三、PHI 治疗肾性贫血的临床应用	365
四、PHI 的其他应用	372
五、总结与展望	373
第十五章 低氧与肾脏疾病	376
第一节 正常氧代谢和调节以及低氧产生的原因	376

一、氧代谢与调节	376
二、低氧血症以及低氧诱导因子	377
第二节 肾脏与氧代谢	378
一、肾脏生理功能对氧的高度需求	379
二、肾脏血管分布	379
三、大量动静脉短路形成	380
四、维持体液平衡	380
第三节 低氧与肾脏病临床	381
一、慢性肾脏病 (CKD) 与低氧	381
二、糖尿病肾病与低氧	384
三、缺血/再灌注、急性肾损伤与低氧	389
四、改善低氧状况对肾脏病的作用	390
第十六章 应用低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病贫血的理论和实践	402
第一节 促红细胞生成素和脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病贫血有何不同	402
第二节 脯氨酰羟化酶抑制剂精确治疗慢性肾脏病贫血的科学内容	410
第三节 严重肾功能受损时促红细胞生成激素由来	414
第四节 脯氨酰羟化酶抑制剂对代谢的影响	419
第五节 脯氨酰羟化酶抑制剂与肿瘤	426
第六节 脯氨酰羟化酶抑制剂与纤维化	430