

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.24.001  
文章编号: 1005-8982 (2023) 24-0001-06

肾脏疾病专题·论著

## 单中心慢性肾脏病3~5期患者肾性贫血的相关因素分析\*

王春花, 胡文博, 王宁宁, 李瑜琳, 刘海琴, 罗玉霞, 高蕾, 刘文花  
(青海省人民医院 肾内科, 青海 西宁 810000)

**摘要:** **目的** 评估慢性肾脏病(CKD)3~5期患者肾性贫血(RA)情况, 探讨影响CKD 3~5期患者RA的危险因素, 评估血红蛋白与实验室指标的相关性。 **方法** 选取2019年6月—2021年5月在青海省人民医院肾内科住院治疗的CKD 3~5期患者282例。收集患者人口学特征及临床资料, 根据RA诊断标准将患者分为RA组(176例)与非RA组(106例)。比较两组性别、年龄、基础疾病、生化检查、海拔等因素, 分析RA与海拔、患者一般资料、生化指标的关系。 **结果** RA组女性占比、BUN、Scr、IPTH、LH、PRL、Hepc水平高于非RA组( $P < 0.05$ ), RBC、SI、TIBC、TSAT、T、EPO、HIF水平低于非RA组( $P < 0.05$ )。多因素逐步Logistic回归分析结果表明, BUN [ $\hat{OR}=1.413(95\% CI: 1.026, 1.947)$ ]、Scr [ $\hat{OR}=1.079(95\% CI: 1.008, 1.154)$ ]、Hepc [ $\hat{OR}=1.104(95\% CI: 1.029, 1.185)$ ]是CKD 3~5期患者发生RA的危险因素; RBC [ $\hat{OR}=0.560(95\% CI: 0.394, 0.796)$ ]、SI [ $\hat{OR}=0.627(95\% CI: 0.457, 0.861)$ ]、EPO [ $\hat{OR}=0.652(95\% CI: 0.506, 0.839)$ ]、HIF [ $\hat{OR}=0.943(95\% CI: 0.914, 0.972)$ ]是CKD 3~5期患者发生RA的保护因素( $P < 0.05$ )。CKD 3~5期患者HGB水平与BUN、Scr、Hepc呈负相关( $r = -0.304, -0.488, -0.405, -0.404, -0.297, -0.256, -0.195, -0.232$ 和 $-0.312$ , 均 $P < 0.05$ ), 与RBC、SI、EPO、HIF呈正相关( $r = 0.967, 0.224, 0.183, 0.266, 0.253$ 和 $0.151$ ,  $P < 0.05$ )。 **结论** EPO、HIF、RBC、SI、BUN、Scr、Hepc是CKD 3~5期患者RA的影响因素。

**关键词:** 慢性肾脏病; 肾性贫血; 相关因素

**中图分类号:** R692; R459.5

**文献标识码:** A

## Predictive factors for renal anemia among patients with stage 3 to 5 chronic kidney disease in a single center\*

Wang Chun-hua, Hu Wen-bo, Wang Ning-ning, Li Yu-lin, Liu Hai-qin, Luo Yu-xia, Gao Lei, Liu Wen-hua  
(Department of Nephrology, Qinghai Provincial People's Hospital, Qinghai, Xining 810000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the condition of renal anemia (RA) in patients with stage 3 to 5 chronic kidney disease (CKD), to explore the risk factors for RA in patients with stage 3 to 5 CKD, and to evaluate the correlation between hemoglobin and laboratory indicators. **Methods** We included 282 patents with stage 3 to 5 CKD admitted to our hospital from June 2019 to May 2021. Demographic characteristics and clinical data of patients were recorded. Patients were divided into RA group (176 cases) and non-RA group (106 cases) according to the diagnostic criteria of RA. The sex composition, age, underlying diseases, biochemical indicators, and altitude of residence were compared between the two groups, and the correlations of RA with altitude of residence, general characteristics of patients and laboratory indicators were analyzed. **Results** The proportion of females and levels of BUN, Scr, IPTH, LH, PRL and Hepc in RA group were higher than those in non-RA group, while RBC count, levels

收稿日期: 2023-06-26

\* 基金项目: 2019年青海省省级临床重点专科建设项目(No:青卫科[2019]37号)

[通信作者] 刘文花, E-mail: lwh3653988@163.com; Tel: 15309718555

of SI, T, EPO and HIF, TIBC, and TSAT in RA group were lower than those in non-RA group ( $P < 0.05$ ). Multivariable Logistic regression analysis showed that high levels of BUN [ $\hat{OR} = 1.413$  (95% CI: 1.026, 1.947)], Scr [ $\hat{OR} = 1.079$  (95% CI: 1.008, 1.154)] and Hepc [ $\hat{OR} = 1.104$  (95% CI: 1.029, 1.185)] were risk factors for RA in patients with stage 3 to 5 CKD, and that high RBC count [ $\hat{OR} = 0.560$  (95% CI: 0.394, 0.796)], and levels of SI [ $\hat{OR} = 0.627$  (95% CI: 0.457, 0.861)], EPO [ $\hat{OR} = 0.652$  (95% CI: 0.506, 0.839)] and HIF [ $\hat{OR} = 0.943$  (95% CI: 0.914, 0.972)] were protective factors for RA in patients with stage 3 to 5 CKD ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis demonstrated that the level of HGB was negatively correlated with levels of BUN, Scr and Hepc ( $r = -0.304, -0.488, -0.405, -0.404, -0.297, -0.256, -0.195, -0.232$  and  $-0.312$ , all  $P < 0.05$ ) and positively correlated with RBC count, and levels of SI, EPO and HIF in patients with stage 3 to 5 CKD ( $r = 0.967, 0.224, 0.183, 0.266, 0.253$  and  $0.151$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** EPO, HIF, RBC, SI, BUN, Scr and Hepc are all predictors for RA in patients with stage 3 to 5 CKD.

**Keywords:** chronic kidney disease; renal anemia; relevant factors

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是各种原因导致的肾脏功能与结构障碍。近年来,全球范围内CKD患病率逐年升高,因其具有发病隐匿、预后差等特点,已成为全球重要疾病负担与公共卫生问题<sup>[1]</sup>。研究报道,我国一般人群CKD患病率约为10.8%,女性显著高于男性<sup>[2]</sup>。

肾性贫血(renal anemia, RA)是CKD常见并发症。既往研究证实,RA是CKD患者产生左心室肥厚的相关因素,可提高患者出现不良心血管事件概率<sup>[3-4]</sup>。但CKD产生RA的影响因素复杂,目前尚无统一意见,异质性较大。因此,探讨青海地区CKD患者发生RA的潜在因素,并据此采取早期针对性干预,对改善患者预后具有积极作用。本研究回顾性分析在青海省人民医院肾内科住院治疗的CKD患者的临床资料并进行相关因素分析,旨在提高RA治疗达标率,优化患者生活质量,延缓CKD进程,延长患者生存时间。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年6月—2021年5月在青海省人民医院肾内科住院治疗的CKD 3~5期患者(海拔1 500~4 500 m)282例。其中,男性177例,女性105例;年龄20~77岁,平均( $54 \pm 13$ )岁;原发病:慢性肾小球肾炎119例,糖尿病肾病114例,高血压肾损害18例,多囊肾6例,不明原因25例。RA组176例,非RA组106例,两组年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院医学伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

CKD诊断依据改善全球肾脏病预后组织

(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO) 2020年CKD临床实践指南标准<sup>[5]</sup>:①肾损害(结构或功能) $\geq 3$ 个月,包括发生组织学与影像学异常、肾小管相关病变、尿沉渣异常、蛋白尿等肾损伤标志或存在肾移植史,有或无肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低;②无明确原因GFR降低 $\geq 3$ 个月。

CKD分期诊断标准参照KDIGO会议共识<sup>[6]</sup>,根据慢性肾脏病流行病学合作研究公式(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)的GFR估算值(estimated GFR, eGFR)进行CKD分期:1期肾功能正常,GFR  $\geq 90$  mL/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>);2期肾功能轻度下降,GFR  $60 \sim < 90$  mL/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>);3a期肾功能轻度到中度下降,GFR  $45 \sim < 60$  mL/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>);3b期肾功能中度下降,GFR  $30 \sim < 45$  mL/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>);4期肾功能重度下降,GFR  $15 \sim < 30$  mL/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>);5期肾功能衰竭,GFR  $< 15$  mL/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)。

RA参考KDIGO 2012年CKD贫血诊治指南标准<sup>[7]</sup>,年龄 $\geq 16$ 岁,血红蛋白(hemoglobin, HGB)成年女性 $< 120$  g/L,成年男性 $< 130$  g/L,同时符合CKD诊断要求,即可进行诊断。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①CKD 3~5期;②年龄18~75岁;③初次诊断为RA。

**1.2.2 排除标准** ①合并内分泌、神经或心血管系统等其他严重疾病;②合并严重营养不良、恶性肿瘤、消化道出血;③近期有输血史;④合并急性感染性疾病、急性肾损伤;⑤既往接受促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、低氧诱导因子-脯氨酰羟化

酶抑制剂(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)治疗;⑥临床资料不全;⑦孕妇或哺乳期女性。

### 1.3 人口学特征

通过电子病历系统采集 282 例患者的性别、年龄、原发病、家庭地址、合并症等人口学特征。

### 1.4 生化指标测定

清晨采集患者空腹血 10 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 采用日本日立公司的全自动生化分析仪测定 HGB、红细胞(red blood cell, RBC)数量、叶酸、维生素 B12(vitamin B12, VITB12)、铁蛋白(serum ferritin, SF)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, Scr)、血清铁(serum iron, SI)、总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC)、不饱和铁结合力(unsaturated iron binding capacity, UIBC)、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)、甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, IPTH)、促黄体激素(Lutropin, LH)、睾酮(Testosterone, T)、促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、孕酮(Progesterone, P)、泌乳素(Prolactin, PRL)、雌二醇(Estradiol 2, E2)、EPO、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、铁调素(Hepcidin, Hpc)水平。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数和四分位数[M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]表示, 比较用  $t$  检验或秩和检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 影响因素分析用多因素逐步 Logistic 回归分析; 相关性分析用 Spearman 法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

CKD 患者中, CKD 5 期占比最高为 65.3% (184/282), 其次为 CKD 4 期占 19.1% (54/282), CKD 3 期仅占 15.6% (44/282)。CKD 3~5 期患者中, 慢性肾小球肾炎为主要发病原因, 占比为 42.2% (119/282); 其次为糖尿病肾病, 占比为 40.4% (114/282); 高血压肾损害、多囊肾、不明原因占比分别为 6.4% (18/282)、2.1% (6/282)、8.9% (25/282)。将研究人群按照 GFR 水平分为 CKD 3、4、5 期, 其 RA 患病率分别

为 25.0% (11/176)、46.3% (25/176)、76.1% (140/176), 不同分期患者 RA 患病率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=22.325$ ,  $P=0.000$ ), 且两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 随着肾功能不断减退, RA 患病率逐渐升高。

### 2.2 CKD 3~5 期患者合并 RA 的相关因素分析

RA 组与非 RA 组性别比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), RA 组女性占比高于非 RA 组。RA 组与非 RA 组 RBC、BUN、Scr、SI、TIBC、TSAT、IPTH、LH、T、PRL、EPO、HIF、Hpc 水平比较, 经  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); RA 组 BUN、Scr、IPTH、LH、PRL、Hpc 水平高于非 RA 组, RA 组患者 RBC、SI、TIBC、TSAT、T、EPO、HIF 水平低于非 RA 组。RA 组与非 RA 组海拔、年龄、原发病、叶酸、VITB12、SF、UIBC、FSH、P、E2 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 CKD 3~5 期患者合并 RA 的多因素逐步 Logistic 回归分析

将 CKD 3~5 期患者是否合并 RA 作为因变量, 单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量[性别(女性=1, 男性=2)、RBC、BUN、Scr、SI、TIBC、TSAT、IPTH、LH、T、PRL、EPO、HIF、Hpc 为实测值], 行多因素逐步 Logistic 回归分析 ( $\alpha_{\text{入}}=0.05$ ,  $\alpha_{\text{出}}=0.10$ ), 结果: BUN [ $\hat{OR}=1.413$  (95% CI: 1.026, 1.947)], Scr [ $\hat{OR}=1.079$  (95% CI: 1.008, 1.154)], Hpc [ $\hat{OR}=1.104$  (95% CI: 1.029, 1.185)] 是 CKD 3~5 期患者发生 RA 的危险因素; RBC [ $\hat{OR}=0.560$  (95% CI: 0.394, 0.796)], SI [ $\hat{OR}=0.627$  (95% CI: 0.457, 0.861)], EPO [ $\hat{OR}=0.652$  (95% CI: 0.506, 0.839)], HIF [ $\hat{OR}=0.943$  (95% CI: 0.914, 0.972)] 是 CKD 3~5 期患者发生 RA 的保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 CKD 3~5 期患者 HGB 水平与各指标的相关性

CKD 3~5 期患者 HGB 水平与性别、CKD 分期、BUN、Scr、IPTH、LH、FSH、PRL、Hpc 呈负相关 ( $r = -0.304$ 、 $-0.488$ 、 $-0.405$ 、 $-0.404$ 、 $-0.297$ 、 $-0.256$ 、 $-0.195$ 、 $-0.232$  和  $-0.312$ ,  $P = 0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.003$ 、 $0.024$ 、 $0.007$  和  $0.000$ ); 与 RBC、SI、TIBC、T、EPO、HIF 呈正相关 ( $r = 0.967$ 、 $0.224$ 、 $0.183$ 、 $0.266$ 、 $0.253$  和  $0.151$ ,  $P = 0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.002$ 、 $0.002$ 、 $0.000$  和  $0.014$ ); 与 TSAT、P、E2 与 HGB 无相关性 ( $r = 0.118$ 、 $-0.061$  和  $0.093$ ,  $P = 0.050$ 、 $0.483$  和  $0.282$ )。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	海拔/(m, $\bar{x} \pm s$ )	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	男/女/ 例	原发病(慢性肾小球肾炎/糖尿病肾病/ 高血压肾损害/多囊肾/不明原因)/例	叶酸/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	VITB12/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	SF/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )
RA组	176	2 542.4 ± 509.4	54.53 ± 13.76	96/80	79/73/9/3/12	5.04 ± 1.72	472.1 ± 232.4	196.5 ± 94.0
非RA组	106	2 568.9 ± 547.6	54.29 ± 11.91	81/25	40/41/9/3/13	4.67 ± 1.50	524.3 ± 261.1	220.1 ± 106.2
$\chi^2/t$ 值		-0.411	0.149	13.539	4.719	1.834	-1.743	-1.940
<i>P</i> 值		0.682	0.882	0.000	0.317	0.068	0.082	0.053

  

组别	RBC( $\times 10^{12}/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Scr( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	SI( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	TIBC( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	UIBC( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	TSAT ( $\bar{x} \pm s$ )	IPTH(pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
RA组	2.92 ± 0.52	28.22 ± 13.12	620.06 ± 168.75	9.00 ± 2.05	40.02 ± 11.11	29.47 ± 12.96	0.23 ± 0.06	207.00 ± 94.75
非RA组	4.57 ± 0.82	18.00 ± 8.74	263.03 ± 94.75	12.20 ± 3.16	44.05 ± 10.46	31.42 ± 10.90	0.29 ± 0.08	117.05 ± 54.69
$\chi^2/t$ 值	-20.680	7.122	19.961	-10.312	-3.015	-1.297	-7.157	8.917
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002	0.196	0.000	0.000

  

组别	LH(u/L, $\bar{x} \pm s$ )	T(ng/dL, $\bar{x} \pm s$ )	FSH(IU/L, $\bar{x} \pm s$ )	P(nmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	PRL( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	E2( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	EPO(mIU/mL, $\bar{x} \pm s$ )	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	Hepc(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )
RA组	15.73 ± 6.84	0.75 ± 0.34	14.38 ± 6.53	0.69 ± 0.24	18.69 ± 7.26	31.90 ± 12.64	12.42 ± 2.84	203.37 ± 82.84	217.23 ± 98.88
非RA组	12.38 ± 4.26	1.40 ± 0.69	12.97 ± 5.25	0.66 ± 0.22	14.76 ± 6.38	35.00 ± 13.57	16.22 ± 3.37	237.78 ± 88.72	143.40 ± 72.78
$\chi^2/t$ 值	4.538	-10.577	1.886	1.049	4.604	-1.94	-10.135	-3.289	6.674
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.060	0.295	0.000	0.053	0.000	0.001	0.000

表 2 CKD 3~5期患者合并RA的多因素逐步Logistic回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
RBC	-0.580	0.204	8.077	0.004	0.560	0.394	0.796
BUN	0.346	0.106	10.653	0.001	1.413	1.026	1.947
Scr	0.076	0.019	15.833	0.000	1.079	1.008	1.154
SI	-0.466	0.214	4.749	0.029	0.627	0.457	0.861
EPO	-0.428	0.198	4.681	0.030	0.652	0.506	0.839
HIF	-0.059	0.024	6.077	0.014	0.943	0.914	0.972
Hepc	0.099	0.027	13.489	0.000	1.104	1.029	1.185

### 3 讨论

RA是导致CKD病情进展及预后差的重要因素。既往研究证实,RA可导致血液携氧能力降低,加重心脏前负荷,提高患者死亡风险,且RA可能受多种因素影响<sup>[8]</sup>。2018年一项透析预后与实践模式研究证实,RBC每增加10个单位,尿毒症患者的住院率、病死率可分别降低12%、10%<sup>[9]</sup>。故准确评估CKD出现RA的潜在影响因素并加以纠正,对减缓CKD病程进展、优化患者预后具有积极意义。有证据显示,高原暴露不仅能影响终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者RA发生率,而且对RA患者治疗效果亦有明显影响<sup>[10]</sup>。探讨高原暴露人群EPO

表达和铁代谢情况可以为氧分压变化能否影响RA提供理论依据。青海地区位于青藏高原东部,平均海拔>3 000 m,属于中高海拔地区,本研究主要以中高海拔地区CKD 3~5期患者为研究对象,分析探讨其CKD患者RA的危险因素与实验室指标的相关性。

近年来,关于CKD的病因研究逐渐深入。LI等<sup>[11]</sup>通过一项上海的横断面调查显示,糖尿病肾病(13.34%)、高血压肾损害(13.69%)、慢性肾小球肾炎(57.26%)居非透析CKD患者基础疾病前3位。随全球糖尿病患病率不断升高,其可能成为未来推动CKD患病率升高的主要病因。本研究发现,慢性肾小球肾炎为CKD 3~5期患者主要原因(42.2%),其

次为糖尿病肾病(40.4%),与吴宇等<sup>[12]</sup>研究结果相符。

据研究报道,CKD 3、4、5 期患者 RA 发生率分别为 51.7%、82.4%、94.4%,提示随着肾功能减退,GFR 不断降低,RA 发生风险可不断增加<sup>[13]</sup>。国外研究也证实,由 CKD 3 期开始 CKD 患者 RA 发生率处于较高水平,且随 GFR 降低发生率不断升高<sup>[14-15]</sup>。本研究中,CKD 患者 RA 发生率为 62.42%,CKD 3、4、5 期患者 RA 患病率分别为 25.0%、46.3%、76.1%,提示随患者肾功能的减退,RA 发生率不断升高,与前述研究相符。既往认为,与低海拔 RA 患者相比,高海拔患者使用较少的红细胞生成刺激剂(erythropoiesis stimulating agents, ESAs)即能达到相同或更高的血红蛋白水平,并且 EPO 抵抗发生率也降低,引起该现象的原因可能与高原地区 ESRD 患者产生更多的内源性 EPO 有关<sup>[16]</sup>。本研究中 CKD 3~5 期患者 RA 的患病率较国内已报道患病率明显偏低。这可能与本研究中患者均来自中高海拔(海拔 1 500~4 500 m)有关,高原暴露可带来低氧、低压环境,人体长期处于此环境内 EPO 分泌可明显增多,HGB 代偿性增加,这可能是中高海拔地区 RA 患病率低于低海拔地区的原因,但仍有可能与不同人群血红蛋白基础水平、RA 诊断标准和种族间遗传背景差异有关。

有研究表明,CKD 患者缺铁性贫血与 CKD 相关炎症密切相关,受 CKD 相关炎性介质的影响,肾脏清除铁调素能力下降,引起铁调素含量增加,影响铁吸收与输出,造成机体 SI 含量减少,RBC 生成量降低,引起缺铁性贫血<sup>[17-19]</sup>。本研究单因素分析中,RA 组与非 RA 组 SI、TIBC 存在差异,表明 SI、TIBC 与 RA 发生风险有关,与上述研究相符。本研究相关性分析结果显示,SI、TIBC 与 HGB 水平呈正相关,SI、TIBC 水平越低则 HGB 越低。及时发现并纠正铁代谢紊乱,对减少 CKD 患者并发 RA 具有重要作用。

有研究报道,CKD 3 期患者的 RA 患病率为 74.47%,至 5 期患病率可增长至 100%<sup>[20]</sup>。提示,随肾功能减退与 GFR 降低,RA 发生率显著升高。本研究中单因素分析结果表明,两组 BUN、Scr 有差异,多因素逐步 Logistic 回归分析结果显示 BUN、Scr、Hepc 负向预测 CKD 3~5 期患者 RA,是 RA 的危险因素;相关性分析结果显示,HGB 水平与 RBC、SI 呈正相关,与 Scr、BUN 呈负相关,提示肾功能状况与 RA 风险独立相关,BUN、Scr 水平越低,RA 发生风险越高,反之则

相反,与上述平原地区研究结果一致。肾功能减退会造成 RA 发生率升高,推究其原因在于随着 GFR 降低,内源性 EPO 形成不断减少,导致 RA 患者增加。

本研究单因素分析中 RA 组与非 RA 组间海拔差异无统计学意义,这可能与研究人群为长期居住在中高海拔地区的 CKD 患者有关。当患者肾功能减退,其肾脏产生的 EPO 细胞损伤加重,肾脏氧感应机制受损,脯氨酰羟化酶异构体与氧的亲合力异常增强,导致 HIF 活性降低,红细胞生成相关基因的转录也相应减少<sup>[21-23]</sup>。中高海拔地区的 CKD 患者虽处在低氧环境,但因肾脏产生 EPO 细胞损伤,肾脏氧感应机制受损,所以 HIF 活性降低,EPO 合成不足。但引起该现象的原因尚不完全清楚,可能不仅与高原地区特殊的环境有关,也与患者本身的遗传背景密不可分,仍需进一步研究。

CKD 造成 EPO 产生相对或者绝对不足是导致 RA 的主要原因,同时 CKD 患者多存在铁吸收和利用障碍,均可导致红细胞生成障碍。临床研究认为,HIF 可使铁调素表达下降,促使膜铁转运蛋白释放,增加肠道铁的吸收,并促进巨噬细胞内的铁释放;当 CKD 患者出现 RA 时,组织缺氧,通过激活 HIF,下调铁调素的表达,同时刺激 EPO 产生增加,从而促进红细胞生成<sup>[24-26]</sup>。本研究结果显示,非 RA 组 EPO、HIF 水平均高于 RA 组,Hepc 则相反,提示 EPO、HIF 水平升高,Hepc 低表达有利于纠正 RA 状态,因本研究纳入患者有一部分已接受铁剂、ESAs 及 PHI 治疗,可能在一定程度上影响研究结果,使结果向利于纠正 RA 的方向发展,这也证实铁剂、ESAs 及 PHI 对 RA 的治疗是有效的。本研究结果还显示,EPO、HIF、RBC、SI、BUN、Scr、Hepc 是 CKD 3~5 期患者 RA 的预测因素,CKD 3~5 期患者 HGB 水平与 EPO、HIF 呈正相关。由此可见,EPO、HIF 高表达是 CKD 3~5 期患者 RA 的保护因素。

本研究结果显示,CKD 3~5 期患者 HGB 水平与 BUN、Scr 呈负相关,与 RBC、SI、TIBC、EPO、HIF 呈正相关。由此可见,BUN、Scr 水平越高,RA 发生率越高;EPO、HIF 水平越高,RA 发生率越低。

本研究独特性与局限性在于研究对象均来自中高海拔地区的青海省人民医院,未进行多中心联合取样,可能导致结果代表性不足,针对结果需谨慎解读。且中高海拔暴露人群中氧分压变化是否

能影响 RA 仍需进一步研究,后续研究需完善上述数据,使研究结果更全面、更有说服力。

综上所述,本研究探讨 CKD 3~5 期 RA 患者的一般生化指标及海拔相关因素,结果表明,EPO、HIF、RBC、SI、BUN、Scr、Hepe 均是 CKD 3~5 期患者 RA 的影响因素。由于 RA 治疗困难,青海省人民医院制订个体化 RA 治疗方案,加强细致化慢性管理,以提高本中心 CKD 患者 RA 的达标率,从而改善生活质量。

#### 参 考 文 献 :

- [1] RUIZ-ORTEGA M, RAYEGO-MATEOS S, LAMAS S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5): 269-288.
- [2] DENG Y W, WANG C Y, SHEN Y Q, et al. Prevalence and risk of chronic kidney disease in oral lichen planus: a large cross-sectional study from eastern China[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(13): 1078.
- [3] FIGUREK A, RROJIM M, SPASOVSKI G. *FGF23* in chronic kidney disease: bridging the heart and anemia[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 609.
- [4] FISHBANE S, POLLOCK C A, EL-SHAHAWY M, et al. Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 Rockies study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(4): 850-866.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4S): S1-S115.
- [6] LAMEIRE N H, LEVIN A, KELLUM J A, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(3): 516-526.
- [7] DRÜEKE T B, PARFREY P S. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s)[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(9): 952-960.
- [8] HANNA R M, STREJA E, KALANTAR-ZADEH K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 52-75.
- [9] CERNARO V, COPPOLINO G, VISCONTI L, et al. Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: from physiology to new therapeutic advancements[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(2): 427-460.
- [10] 秦益红. 青海地区维持性血液透析患者肾性贫血现状及影响因素的相关性分析[D]. 西宁: 青海大学, 2019.
- [11] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3872.
- [12] 吴宇,周晶晶,姜世敏,等. 慢性肾脏病病因构成及变化趋势分析[J]. *中华健康管理学杂志*, 2021, 15(5): 442-445.
- [13] ATHERTON J G, HAINS D S, BISSLER J, et al. Generation, clearance, toxicity, and monitoring possibilities of unaccounted uremic toxins for improved dialysis prescriptions[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(4): F890-F902.
- [14] 何樟秀,罗磊,谢欢,等. 湘南地区慢性肾脏病 3~5D 期患者贫血状况的单中心横断面调查[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(1): 8-13.
- [15] 凌晨,樊剑锋,陈植,等. 儿童慢性肾脏病 3~5D 期贫血状况的单中心调查研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(1): 31-35.
- [16] 阿勇,党宗辉,次仁罗布,等. 西藏地区慢性肾脏病患者贫血现状调查[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(12): 928-930.
- [17] UEDA N, TAKASAWA K. Impact of inflammation on ferritin, hepcidin and the management of iron deficiency anemia in chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1173.
- [18] BATCHELOR E K, KAPITSINO P, PERGOLA P E, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(3): 456-468.
- [19] 池向耿,蔡琪,陈艳转,等. 维持性血液透析患者缺铁性贫血的危险因素及列线图模型建立[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(6): 538-543.
- [20] 唐珑,赵文景,郑桂敏,等. 慢性肾脏病 3~5 期非透析患者肾性贫血与铁缺乏的相关性及影响因素分析[J]. *中国医刊*, 2022, 57(9): 1010-1013.
- [21] 赵涛,苏涛. 慢性肾脏病患者铁代谢障碍及缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂对铁代谢的改善作用[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(16): 1195-1198.
- [22] 张逸馨,任桐. 维持性腹膜透析患者应用低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的临床疗效分析[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(1): 60-61.
- [23] MIMA A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: advantages and disadvantages[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 912: 174583.
- [24] 王萍,李亮,苏杭. 低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的疗效[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(19): 2715-2719.
- [25] KU E, DEL VECCHIO L, ECKARDT K U, et al. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(4): 655-680.
- [26] SUGAHARA M, TANAKA T, NANGAKU M. Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108272.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 王春花,胡文博,王宁宁,等. 单中心慢性肾脏病 3~5 期患者肾性贫血的相关因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(24): 1-6.

**Cite this article as:** WANG C H, HU W B, WANG N N, et al. Predictive factors for renal anemia among patients with stage 3 to 5 chronic kidney disease in a single center[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(24): 1-6.