·综 述·

促红细胞生成素相关药物在肾性贫血中的应用进展

张 倩[1]，程东生[2]，汪年松[2*]
（1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院老年病科，上海 200233；
2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院肾脏内科，上海 200233）

摘要：慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）一直以来是全球重要的健康问题，而肾性贫血（renal anemia，RA）是CKD重要并发症之一，其与患者全因死亡率、心血管死亡率增加均密切相关。RA的发生与红细胞生成素生成不足有关，促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）相关药物是RA重要的治疗药物，影响CKD患者预后。现综述近年来EPO相关药物在RA中的应用进展，以期为临床提供一定参考。

关键词：促红细胞生成素；肾性贫血；慢性肾脏病
中图分类号：R692.5；R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)01-0014-005
引用：张倩, 程东生, 汪年松. 促红细胞生成素相关药物在肾性贫血中的应用进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(1): 14-18. DOI：10.13683/j.wph.2025.01.003

Progress in the application of erythropoietin related drugs in renal anemia

ZHANG Qian[1], CHENG Dongsheng[2], WANG Niansong[2*]
(*1. Department of Geriatrics, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China;
2. Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China*)

Abstract: Chronic kidney disease(CKD) has long been an important global health problem, and renal anemia(RA) is one of the important complications of CKD, which is closely related to the increase of all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients. The occurrence of RA is related to the deficiency of erythropoietin(EPO) production. EPO related drugs are an important treatment for RA and affect the prognosis of patients with CKD. This article reviewed the application progress of EPO related drugs in RA in recent years, in order to provide some reference for clinic.

Key words: erythropoietin; renal anemia; chronic kidney disease

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是全球重要的公共卫生问题。目前，CKD防治形势十分严峻，全球CKD患病率为8%～16%，并有逐年上升趋势[1]，预计至2029年我国CKD患病率、病死率将分别达11.7%、17.1/10万[2]。CKD患者肾功能减退，其贫血（anaemia）发生率随病情进展逐渐升高，而贫血又会加速CKD进展，故肾性贫血（renal anemia，RA）的发病机制和诊疗一直是临床研究热点。

RA机制复杂，促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）生成不足是其重要的驱动环节。EPO主要由肾小管及管旁毛细血管内皮细胞合成与分泌，是体

收稿日期：2024-11-04
作者简介：张倩，硕士，主治医师，研究方向：慢性肾脏病诊疗。
通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：糖尿病肾病、急性肾损伤发病机制和防治。
基金项目：国家自然基金面上项目(82270761)；国家重点研发计划(2023YFC2411803)；上海市重中之重研究中心建设项目[2022ZZ01002(3)]；上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划[ZY(2021-2023)-0205-04]

内红细胞增殖、分化及维持外周循环红细胞正常数量最主要的造血生长因子[3]。CKD 患者肾功能异常引发 EPO 生成不足，直接影响红细胞生成，最终导致贫血，加快终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）进展。近年来，基于 RA 发病机制的新药研究不断进行，RA 不良结局有望改善。本文对 EPO 相关药物在 RA 中的应用进展作一综述，旨在为临床提供参考。

1 RA 药物治疗现状

RA 治疗药物主要有铁剂、红细胞生成刺激剂（erythropoiesis-stimulating agents，ESAs）及低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor，HIF-PHI）。研究显示，在我国成年人群中，CKD 患病率为 10.8%，其中 50% 合并贫血[4]。此外，无论是否接受血液透析（hemodialysis，HD），CKD 患者均存在贫血的情况[5]。RA 患者多有疲劳乏力、呼吸困难等缺氧相关临床表现，长期慢性缺氧可影响高灌注器官功能。例如，心脏负荷加重将导致左心室肥厚，继而出现心力衰竭（heart failure），心血管疾病发生风险增高，而贫血是 CKD 患者罹患心血管疾病的独立危险因素[6]，且与 CKD 分期呈正相关[7]。缺氧亦可导致肾小管上皮细胞坏死、肾间质纤维化等，将加速 CKD 患者肾小球滤过率下降，加快疾病向 ESRD 进展。鉴于此，RA 患者应尽早接受筛查，及时纠正贫血。目前，RA 治疗药物包括铁剂、ESAs 及 HIF-PHI 等，其中传统治疗以铁剂、重组人 EPO（recombinant human erythropoietin，rHuEPO）为主。

2 EPO 相关药物

rHuEPO 是一种基于基因工程技术与天然 EPO 具有相同生物学效应的糖蛋白，主要通过与 EPO 受体结合发挥促红细胞生成作用。根据半衰期长短，rHuEPO 可分为短效 rHuEPO［如依泊汀（epoetin）α/β］和长效 rHuEPO［如达依泊汀（darbepoetin）α、甲氧基聚乙二醇红细胞生成素（methoxypolyethylene glycol erythropoietin）β］。

2.1 短效 rHuEPO

依泊汀 α 是全球首个 rHuEPO 药物，1995 年于我国上市。依泊汀 α 通过与红系祖细胞表面受体结合刺激红系祖细胞分化，同时促使红细胞自骨髓向血液中释放，促进红细胞生成。依泊汀 α 具有稳定红细胞膜、提高红细胞膜抗氧化酶的功能，有助改善贫血症状。依泊汀 α 能显著提高血红蛋白（hemoglobin，Hb）水平，减少患者输血需求，改善慢性肾衰竭（chronic renal failure）贫血患者的生活质量。研究显示，依泊汀 α 可显著减少 RA 住院和输血风险，改善患者生活质量[8]。然而，部分患者对于短效 rHuEPO 存在治疗低反应，或在疗程中出现高血压（hypertension）、血栓等不良反应；此外，为维持血药浓度，患者需频繁用药，依从性受影响。

2.2 长效 rHuEPO

达依泊汀 α 是全球首个上市的长效 ESAs 制剂，其较依泊汀 α 在体内具有更高稳定性和更长半衰期[9]。研究显示，在 HD 患者中，达依泊汀 α 每周 1 次静脉注射的半衰期为 23.4 h，约为依泊汀 α 的 3 倍，可 1 ～ 2 周给药 1 次[10]，患者用药频次低、依从性佳，可帮助减轻医务工作者的工作量，临床应用前景优于依泊汀 α。甲氧基聚乙二醇红细胞生成素 β 是一种持续的 EPO 受体激动剂，其半衰期较达依泊汀 α 长，静脉注射剂型半衰期为 130 h，可 2 ～ 4 周给药 1 次。

研究显示，长效 rHuEPO 较短效 rHuEPO 可非劣效性地改善贫血 CKD 患者的 Hb 水平[11]。有学者提出，非 HD 依赖、Hb ≤ 110 g/L 以及未接受过 EPO 治疗的 CKD 患者接受达依泊汀 α 治疗 52 周后，其 Hb 水平较基线平均增加 16 g/L，且平均 Hb 水平始终保持在 110 ～ 120 g/L，患者耐受性良好；进一步观察由短效 rHuEPO 转换为达依泊汀 α 治疗情况，结果显示，达依泊汀 α 仍可有效维持患者

Hb 水平稳定，每周 1 次 rHuEPO 治疗者转用每 2 周 1 次达依泊汀 α，耐受性良好，Hb 水平维持 52 周，而达依泊汀 α 剂量无显著变化 [12]。

2024 年我国制定有关长效 ESAs 治疗 RA 的专家共识，推荐将长效 ESAs 用于 HD 或非 HD 依赖 CKD 患者合并 RA 的治疗，起始治疗时机为 Hb ＜ 100 g/L，Hb 靶目标维持≥ 110 g/L 但不超过 130 g/L，起始治疗剂量根据患者治疗前 Hb 水平和临床情况而定。国外研究提示，长效 ESAs 有助改善 CKD 患者 EPO 抵抗，并可减少 ESAs 用量 [13—14]。对于需高剂量短效 ESAs 治疗及对短效 ESAs 低反应的 RA 患者，均建议使用长效 ESAs，但目前缺乏推荐的起始剂量 [15]，可能与我国长效 ESAs 上市时间尚短，缺乏相关临床研究数据有关。

3 RA 新药研发与进展

近年来，RA 治疗主要集中在补充铁剂以及改良 rHuEPO 方面，该类疗法虽可有效维持 Hb 水平，减少对输血的依赖，但仍有超一半的 HD 患者达不到 Hb 目标水平。对此，新药研发陆续开展，未来有望更好地控制 RA，改善患者预后。

3.1 EPO 模拟肽

EPO 模拟肽是一种能结合和激活 EPO 受体的小肽，其二聚体形态对 EPO 受体的亲和力较单体高 100 倍 [16]。培莫沙肽（pegmolesatide）为我国自主研发的一种新型聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）化 EPO 模拟肽，亦是目前全球唯一上市的 EPO 模拟肽相关药物。培莫沙肽是一种长效 EPO 模拟肽，具有以下特点：①肽链从噬菌体展示库中随机筛选，与天然 EPO 无同源性，理论上不会诱导产生 EPO 抗体或介导纯红细胞再障性贫血（pure red cell aplastic anemia，PRCA）。②氨基酸序列中不含游离赖氨酸，不会因 CKD 患者尿素水平升高而发生 EPO 氨甲酰化，减弱 EPO 促进红细胞生成作用。③与 EPO 受体亲和力高，多肽稳定性更高，在血浆中持续时间长，半衰期较 rHuEPO 明显延长。以上特点使得培莫沙肽在促进红细胞生成同时，还具有良好的安全性。

2023 年 6 月，培莫沙肽获我国批准用于未经 ESAs 治疗的非 HD RA 成年患者和正在接受短效 EPO 治疗的 HD RA 成年患者 [17]，至今已获得一些临床应用经验。我国目前已完成一项将培莫沙肽用于非 HD 依赖贫血治疗的Ⅲ期临床研究，患者每 4 周 1 次（起始剂量为 0.04 mg/kg）使用培莫沙肽或每 1 ～ 2 周 1 次使用短效 EPO。结果示，在主要疗效终点（Hb 较基线的平均变化）方面，培莫沙肽组非劣于短效 EPO 组；两组 Hb 首次应答时间、应答率以及 Hb 值首次达应答靶目标时间、达标率均无显著差异；培莫沙肽组不良反应发生率低于短效 EPO 组，且两组不良反应发生率最高的均为血压升高 [18]。提示培莫沙肽在非 HD RA 患者中有良好的应用前景。

研究显示，在 ESA 经治的 HD 患者中，每 4 周 1 次皮下注射培莫沙肽相较常规每周 1 ～ 3 次注射依泊汀 α 对贫血改善同样有效且安全；两组不良事件发生率相近，培莫沙肽组复合心血管事件发生率低于依泊汀 α 组，培莫沙肽组未出现与药物直接相关的严重不良事件、致死性过敏反应或低血压，且未检测到患者对培莫沙肽产生免疫原性 [19]。然而，该研究样本量有限，且存在对常规 EPO 制剂抵抗者，故培莫沙肽的疗效有待进一步探讨。

3.2 HIF-PHI

HIF-PHI 是一种 PHD 抑制剂，其通过抑制上游 PHD 活性，避免 HIF 被降解，维持 HIF 通路激活状态，刺激下游 HIF 相关靶基因转录，包括 EPO 及其受体，以及促进铁吸收和循环蛋白表达，多途径综合调控、促进红细胞生成，改善贫血。

2023 年 10 月美国肾脏病基金会专家指出因非 HD CKD 患者更能接受口服用药，故 HIF-PHI 对生活质量的提升优于目前标准治疗；在纠正 CKD 患者 Hb 水平方面，HIF-PHI 优于安慰剂，且不劣于

ESAs，同时可能对合并炎症者更有效；HIF-PHI 未被普遍证明对非 HD CKD 患者的心血管安全性不劣于传统 ESAs，HD 患者接受 HIF-PHI 治疗后心血管事件发生风险与安慰剂组相似。HIF-PHI 疗效和安全性的重要影响因素为靶目标的设定，靶目标较高，不良反应风险则高，故 Hb 靶目标不应高于现行推荐靶目标，即维持 Hb ≥ 110 g/L，但不超过 130 g/L。值得注意的是，HIF-PHI 提高 Hb 速度与其种类、剂量及患者个体差异有关 [20]。

罗沙司他（roxadustat）是全球首个 HIF-PHI 类药物，2018 年我国率先完成Ⅲ期临床研究（NCT02652806）并批准其上市，将其广泛应用于 HD 患者 RA 的治疗。与传统铁剂、ESAs 相比，罗沙司他能快速、显著地提高 RA 患者 Hb 水平；在机体处于炎症状态、对 EPO 抵抗或不敏感时，罗沙司他依然有效；罗沙司他诱导内源性 EPO 生成，在体内无抗原性，理论上无 EPO 抗体诱导 PRCA 的发生风险；罗沙司他为口服制剂，用药便捷，患者依从性佳；罗沙司他不仅促进红细胞生成，还通过下调铁调素水平，促进铁的吸收、转运和利用，进一步改善贫血 [21]。

4 EPO 相关药物治疗 RA 的挑战

尽管近年来我国关于 RA 诊治或新药研发均取得较大进步，但在大范围推广及应用等方面均存在一定问题，主要包括：① EPO 低反应：ESAs 类药物可引发 EPO 低反应现象，最常见原因为铁缺乏。EPO 低反应性不仅影响疗效，还可能导致 EPO 超剂量使用，进而引发血压升高、血管栓塞或肿瘤等临床不良事件。亦有学者提出，EPO 低反应性是维持性 HD（maintenance hemodialysis，MHD）患者死亡的独立危险因素 [22]，故及时识别 EPO 低反应性并予前期干预，对改善 MHD 患者生活质量、降低住院率及死亡率意义重大。② EPO 自身抗体产生：当 rHuEPO 进入人体，机体将启动免疫应答，B 淋巴细胞识别 rHuEPO 抗原表位并分化为浆细胞，进而产生抗 EPO 抗体，与内源性 EPO 发生交叉反应，导致治疗失败和贫血加重。rHuEPO 抗体介导的 PRCA 即基于此机制，故疑似或确诊 PRCA 需停用所有 EPO 药物，并可使用免疫抑制剂、激素及丙种球蛋白等。③药物相关不良反应：高血压是 EPO 药物治疗最常见的不良反应，故疗程中需密切监测血压，必要时调整药物。EPO 类药物治疗后红细胞生成增多，血液黏度增大，血栓风险增高，且发生风险与药物剂量相关，故需规范使用 EPO 药物，在 Hb 达标、改善贫血的同时减少不良反应。

5 结语

RA 是 CKD 临床常见并发症，不仅影响患者生活质量，且增加 ESRD 进展甚至死亡风险。近年来，RA 治疗方案进展迅速，从既往输血、铁剂，到 ESAs、HIF-PHI 的使用，EPO 模拟肽培莫沙肽的问世亦为对短效 ESAs 低反应或对其他 ESAs 药物有不良反应高风险者提供新的治疗选择。CKD 贫血管理是一项长期工程，持续开发创新药物、不断优化贫血管理、有效控制可能引发或加重 RA 的因素均十分关键，未来仍需进一步研究和探讨。

参考文献：

[1] LV JC, ZHANG LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 3-15.

[2] LI Y, NING Y, SHEN B, *et al*. Temporal trends in prevalence and mortality for chronic kidney disease in China from 1990 to 2019: an analysis of the global burden of disease study 2019[J]. Clin Kidney J, 2022, 16(2): 312-321.

[3] BABITT JL, LIN HY. Mechanisms of anemia in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10): 1631-1634.

[4] ZHANG L, WANG F, WANG L, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.

[5] ZUO L, WANG M, HOU F, *et al*. Anemia management in the China dialysis outcomes and practice patterns study[J]. Blood Purif, 2016, 42(1): 33-43.

[6] HAYASHI T, JOKI N, TANAKA Y, *et al*. Anaemia and

early phase cardiovascular events on haemodialysis[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20 (Suppl 4): 1-6.

[7] PORTOLES J, GORRIZ JL, RUBIO E, *et al*. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease[J]. Bio Med Central Nephrol, 2013, 14: 2.

[8] JONES M, IBELS L, SCHENKEL B, *et al*. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis[J]. Kidney Int, 2004, 65 (3): 757-767.

[9] AGARWAL AK. Darbepoetin alfa for anemia in chronic kidney disease[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2008, 1 (3): 369-379.

[10] ALLON M, KLEINMAN K, WALCZYK M, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 72 (5): 546-555.

[11] HERTEL J, LOCAY H, SCARLATA D, *et al*. Darbepoetin alfa administered every other week maintains hemoglobin levels over 52 weeks in patients with chronic kidney disease converting from once-weekly recombinant human erythropoietin: results from simplify the treatment of anemia with aranesp (STAAR) [J]. Am J Nephrol, 2006, 26 (2): 149-156.

[12] TANAKA T, NANGAKU M, IMAI E, *et al*. Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23 (2): 231-243.

[13] PEREZ-GARCIA R, RODRIGUEZ BENITEZ P, JOFRE R, *et al*. Resistance index to epoetin α and to darbepoetin-α in chronic hemodialysis patients: a cohort study[J]. Nefrologia, 2007, 27 (3): 340-349.

[14] MOLINA M, GARCIA HERNANDEZ MA, NAVARRO MJ, *et al*. Change of EPO treatment from subcutaneous epoetin to intravenous epoetin or darbepoetin α[J]. Nefrologia, 2004, 24 (6): 564-571.

[15] 中国非公立医院协会肾病透析专业委员会共识专家组. 长效红细胞生成刺激剂治疗肾性贫血中国专家共识(2024年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40 (2): 146-157.

[16] WRIGHTON NC, BALASUBRAMANIAN P, BARBONE FP, *et al*. Increased potency of an erythropoietin peptide mimetic through covalent dimerization[J]. Nat Biotechnol, 1997, 15 (12): 1261-1265.

[17] 国家药监局批准培莫沙肽注射液上市[J/OL]. (2023-06-30) [2023-10-25]. https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/ypyw/20230630195113151.html.

[18] 江苏豪森药业集团有限公司. 培莫沙肽注射液说明书[J/OL]. (2023-06-30) [2023-10-25]. https://cn.hspharm.com/upload/file/2023/07/13/dd5ee05174014bf4a4292d3058496041.pdf.

[19] ZHANG P, JIANG Y, XU C, *et al*. Pegmolesatide for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis: a randomized clinical trial[J]. EClinicalMedicine, 2023, 65: 102273.

[20] KU E, DEL VECCHIO L, ECKARDT KU, *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.

[21] CHEN N, HAO C, LIU BC, *et al*. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381 (11): 1011-1022.

[22] LAU JH, GANGJI AS, RABBAT CG, *et al*. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25 (12): 4002-4009.

（编辑：虞　瑛）