

末期腎病變之貧血探討

葉俊東* 唐德成* 黃東波*.*.*

台北榮民總醫院 腎臟科* 台北榮民總醫院 醫務企管部**

引言

由於腎衰竭所導致之腎性貧血，一百多年來已經被廣泛地探討。從過去到現在，許多的文獻指出，改善貧血，可以降低心血管的併發症，提升生活品質和降低罹病率、死亡率。但是腎性貧血的原因和治療卻是在最近二十年來，才有更明確的答案和進步。1983年，從中國田鼠的卵巢細胞中發現成熟人類的糖化蛋白賀爾蒙，因而確立了人類紅血球生成素的基因。而在1985年，Eschbach等人更成功的使用人工合成的紅血球生成素來治療病人，因而開啟了腎性貧血治療的里程碑。不過，至今腎性貧血的治療仍有其爭論和發展的空間。其主要的問題來自於下列幾點：一、何者為適當的血比容；二、人工合成紅血球生成素使用的劑量、途徑和反應不良之情形，尤其是近來因為使用人工合成紅血球生成素所產生的紅血球再生不良貧血之情形；三、何者為輔助性的腎性貧血治療方法，如鐵劑，維生素的使用等；四、新一代人工合成紅血球生成素的問世和未來的發展。以下將針對這些問題加以探討。

適當的血比容

為了降低左心室肥大或減少其他的心臟併發症，提高腎性貧血病患的血比容一直是個議題。過去認為貧血的程度會加重左心室肥大的程度，而且血比容和死亡率也被認為有負相關性。事實上，Madore、Xia及Collins等人[1]，分別在不同的研究中發現，當透析病人的血比容小於30%，其罹病率和死亡率是明顯增加的。然而，Besarab等人在1998年卻發表了不同的看法。在鬱血性心

衰竭或缺血性心臟病合併血液透析的病人身上，當使用紅血球生成素治療中，血比容較高的一組(42%)比控制組(30%)竟然增加了非致命性的心肌梗塞(危險比例，risk ratio為一點三)。其原因不甚清楚，可能是為了達到更高或正常血比容的那一組病人，所需的針劑鐵劑劑量較大，導致脂質過氧化而加重心肌梗塞。但是，這兩組病人在提高血比容的過程中，死亡率和心肌梗塞的發生率卻都是下降的。因此，他們提出：在已知有鬱血性心衰竭或缺血性心臟病的病人，使用紅血球生成素治療貧血時，不建議提高血比容到42%。不過，在沒有心臟疾病的病人，提高血比容的程度到正常範圍(36%)以上是可以改善生活品質、運動力、存活率、睡眠品質和左心室肥厚[2]。而Moreno等人也發現當透析病人的血比容從31%提高到38%，對於其生活品質有很大的改善，而且住院的比例明顯減少[3]。近來，Collins等人也指出當透析病人的血比容大於36%時，雖然死亡率和血比容33-36%的透析病人並無明顯差別，但在住院率和所花費的醫療成本上，的確有顯著的減少[1]。因此，適當的血比容至少應該在33%-36%之間。至於是否應該提高到正常範圍，在無心臟疾病的透析病人或許可藉此改善生活品質等；而對於心臟衰竭或缺血性心臟病的人而言，則需要更進一步、大型的研究，來加以驗證。

紅血球生成素

人類紅血球生成素基因是位於染色體七的長臂上，包含了五個exons和四個introns。紅血球生成素基因可轉譯成193個胺基酸。前27個胺基酸在分泌之前就被分解，循環中的166個胺基酸含

有雙硫鍵和四個碳水化合物的側鏈。在作用之前，最後一個位置的胺基酸(arginine)會被再分解，形成含有165個胺基酸，分子量34000道爾頓的糖化蛋白。雙硫鍵是其生物活性的地方，而側鏈的糖化反應則是影響細胞分泌和生物活性的重要步驟。紅血球生成素主要是在腎臟皮質近曲小管基部周圍的纖維母細胞狀的細胞間質細胞中產生(fibroblast-like interstitial cell)，此細胞也稱為第一型間質細胞，而極少部分是在肝臟細胞中產生[4]。當腎絲球廓清率(glomerular filtration rate, GFR)每分鐘小於35毫升或是年紀大的病人血清中肌酐酸大於2 mg/dl時，紅血球生成素的製造即可能降低而導致腎性貧血的出現，而且會因腎功能的持續惡化而加重貧血的程度。儘管如此，此時血清中紅血球生成素的濃度仍然在正常範圍(6 30 mU/ml)，只不過在腎衰竭時，這個濃度對於貧血的反應卻是不夠的。(相較於非腎衰竭造成的貧血反應中，紅血球生成素的濃度會因為貧血而高達100 200 mU/ml以上) [5]。因此，紅血球生成素在腎性貧血中的重要性，不言而喻。

合成紅血球生成素的使用劑量與途徑

一開始使用人工合成紅血球生成素的劑量約是每週每公斤80至120單位。在鐵質足夠的腎衰竭病人身上，通常一週需要約六千單位(一週兩次至三次)的紅血球生成素，才能達到理想的血比容。紅血球生成素的反應和劑量多寡有關(dose-related response)，因此需藉由調整其劑量或使用頻率，來達到理想的血色素或血比容。合成紅血球生成素的半衰期在皮下注射時約4小時，而靜脈注射只有約四至九個小時。因此，靜脈注射通常還是需要一週三次，皮下注射則可以一週兩次至三次。而皮下注射也因為半衰期較長，因此在刺激紅血球生成上和減緩紅血球分解(decreased neocytolysis)的效果上都優於靜脈注射。況且研究指出，皮下注射所需的劑量，每個星期比靜脈注射約減少30% (15% 80%不等)。基於經濟效益，藥物動力學和病人的方便性，因此還是建議合成紅血球生成素的使用途徑還是以

皮下注射為優先考量。不過，近來因皮下注射造成紅血球生成不良(pure red cell aplasia)的反應產生，必須要加以注意。對於一開始使用合成紅血球生成素或調整劑量的病人，應該每週檢查一次血紅素或血比容，直到達到理想的血紅素或血比容。一旦達到理想的血紅素或血比容之後，應該也要二至四週檢查一次血紅素或血比容[6]。

何時該開始給予紅血球生成素

當腎衰竭尚未透析的病人，血色素下降時(停經前婦女小於11.5 g/dl；停經後婦女和男性小於13.5 g/dl)，為了降低左心室肥大造成的併發症，就應該開始給予紅血球生成素的治療[5]。

紅血球生成素的抗性

紅血球生成素反應不良的定義為：在足夠的鐵質含量下，四至六週內，使用靜脈注射每週每公斤450單位或皮下注射每週每公斤300單位而達不到或無法維持理想的血色素或血比容[6]。原因可能和發炎介質，細胞介素—6 (interlukin-6)，腫瘤壞死因子— (tumor necrosis factor-) 和干擾素 (干擾素可能藉由增加ceramide的濃度，造成細胞內產生程式化的死亡，而降低紅血球前驅細胞或成熟紅血球的壽命)的增加有關[6]。此外，當紅血球細胞膜的脂質過氧化過高時，也會減低紅血球生成素的功能。因此，當血清中CRP的濃度增加或運鐵蛋白的濃度降低，可能意味著此時合成紅血球生成素的反應將會降低[1]。而造成紅血球生成素的反應不良的原因，列於表1)，以下將一一討論。

- 一、紅血球生成素劑量不足：由於紅血球生成素的反應與劑量大小有關。在過去，常常因為給予的紅血球生成素劑量不足，而導致反應不良。
- 二、鐵質缺乏：近年來，由於合成紅血球生成素的使用漸漸足夠，造成紅血球生成素反應不良的最大原因，還是因為缺鐵的緣故。因

表1. 紅血球生成素反應治療反應不良的原因(摘自參考資料36)

常見因素	不常見因素
紅血球生成素劑量不足	慢性失血
絕對性 / 缺鐵性貧血	副甲狀腺功能亢進和纖維化骨炎
感染 / 發炎	鋁中毒
	血色素病變
	維生素B ₁₂ 和葉酸的缺乏
	骨髓性疾病
	癌症
	營養不良，如白蛋白或Carnitine缺乏
	紅血球壽命減少，如溶血或脾臟腫大
	抗紅血球生成素的抗體和紅血球再生不良
	血管收縮素轉換酵素抑制劑或血管收縮素受體拮抗劑的影響

此，不管在絕對性缺鐵或是功能性缺鐵的病人，鐵質的補充都是必須的。(通常需要在一至三個月內，補充高達一千毫克的鐵質，才足以矯正其不足)。

- 三、發炎或感染：當前兩項都已經矯正之後，接下來最常見的就是感染或發病了。當感染或發炎存在時，會藉由釋放發炎的細胞漿質(cytokines)，如腫瘤壞死因子和細胞介素-1(interlukin-1)，而抑制紅血球的生成。而CRP的上升與發炎反應有關，可作為發炎反應導致紅血球生成素反應不良的一種指標。在發炎或感染尚未控制得當之前，使用再高的紅血球生成素，依舊會反應不良。
- 四、慢性失血：當使用高劑量的紅血球生成素加上適當的鐵質補充及排除發炎或感染後，仍達不到理想的血比容時。此時，應該考慮病人是否有慢性失血的情況而導致紅血球生成素的反應不良。
- 五、副甲狀腺功能亢進和纖維化骨炎：單純的副甲狀腺功能亢進不至於影響到紅血球的生成。不過，當副甲狀腺功能亢進造成骨髓纖

維化，就可能影響紅血球的生成。Rao等人在1993年時提出副甲狀腺素的濃度、蝕骨細胞和骨頭表面受損的比例，和骨髓纖維化的程度在紅血球生成素反應不良的病人身上是明顯的增加的[7]。當過多的副甲狀腺素造成蝕骨的效應增加時，紅血球生成素的需求相對的也提高。

- 六、鋁中毒：鋁中毒會抑制骨髓增生，造成需要更高的紅血球生成素或是使用時間延長才能達到理想血比容。但是並沒有顯示鋁中毒會造成治療上絕對性的抗性[6]。
- 七、血色素病變：鐮刀型紅血球貧血病人即使在使用了高劑量的紅血球生成素一段時間之後，反應仍然很差。而地中海型貧血和β病人對於紅血球生成素的反應效果也是不甚理想。在亞洲，地中海型貧血是較常見的，通常需要一段很長的時間，慢慢加大紅血球生成素的劑量，才能達到治療效果。
- 八、維生素B₁₂和葉酸的缺乏：維生素B₁₂和葉酸對於血色素的合成是需要的。一般來說，並不需要同時補充維生素B₁₂和葉酸才能達到

紅血球生成素造血的效果。但由於可能因為透析過程中流失、營養不良或攝取不足，而造成維生素B₁₂和葉酸的缺乏。因此，當紅血球生成素反應不好時，或是出現大血球性貧血時，維生素B₁₂和葉酸的補充是可以增加紅血球生成素的反應。不過，因為血清中維生素B₁₂和葉酸的濃度並不能反應真正的需求量。因此，監測血清中維生素B₁₂和葉酸的濃度並沒有實質上的意義[6]。

九、骨髓性疾病，如多發性骨髓瘤、骨髓再生性不良貧血等：這些骨髓本身的疾病，也會造成紅血球生成素的反應不良。

十、癌症：Abels發現用合成紅血球生成素來治療癌症病人的貧血時，可改善活動力和生活品質。不過，Abels同時也發現，其所需要合成紅血球生成素的劑量必須比治療腎性貧血所需的劑量來得大[8]。

十一、營養不良：約三分之一的腎衰竭病人營養均不甚理想，因此造成白蛋白減少，導致紅血球生成細胞增生所需的蛋白質缺乏，進而造成血色素降低。因此，當使用紅血球生成素之後反應不良時，必須考慮病人的營養狀況是否足夠。

十二、溶血：可能因為心臟瓣膜、藥物或化學物質(如甲醛等)或是自體免疫、血液疾病造成溶血，而導致紅血球生成素反應不良。

十三、抗紅血球生成素的抗體和紅血球再生不良(pure red cell aplasia, PRCA)：所謂紅血球再生不良是指單獨紅血球生成的異常，而造成突發性的嚴重貧血[9]。其診斷的特徵(如表2)[10]。PRCA的發生，從1998年之前只有兩、三例，到2003年7月，統計共有184例(其中使用合成紅血球生成素，商品名為Eprex的病例有高達169例)，其中94%為皮下注射的病人[10]。一般來說，像這一類的免疫反應主要可能與下列幾點有關：蛋白質的序列和聚集糖化的不同，產品製作過程中受到污染與否，純化程度，個體本身的免疫差異和危險因子，給予的途徑和治療的時間長短[10]。然而合成紅血球生成素和β雖然有一些糖化過程和碳水化合物上的些微差異，但本身卻不足以引起嚴重的免疫反應。不過，可能因為下列的差異造成紅血球生成素的免疫反應加劇，而導致紅血球再生不良。第一、在合成紅血球生成素的製造過程中，以tween 80 (polysorbate 80)來取代人類的白蛋白，以減少一些病毒(像HIV或CJD等)的感染，卻因此降低了產品的穩定性；第二、在充填空針時加入的矽膠鹽也可能使得產品的穩定性降低；第三、來自於polysorbate 80作為消毒空針時所產生的有機物(在2003年9月之後已以鐵氟龍來取代polysorbate 80)；第四、產品本身的

表2. Epoetin造成PRCA的診斷標準

主要特徵：	■ 以Epoetin治療至少數週以上(平均6-18個月)
	■ 嚴重貧血：在沒有輸血或每週輸血約一單位之下，每週血紅素下降約1 g/dl
	■ 網狀細胞小於10000/mm ³
	■ 白血球和血小板的數目不變
次要特徵：	皮膚或全身性過敏反應
確定診斷：	■ 骨髓檢查：正常的細胞分化且小於5%的紅血球母細胞
	■ 血清：出現抗體(anti-erythropoietin antibody)

純度不夠。當臨床上懷疑出現紅血球再生不良的情形時，除了監測網狀細胞的數目外，更可藉由骨髓檢查或確定血清中抗體的存在來證實。一旦發生了因合成紅血球生成素造成的紅血球再生不良的情形，不只對於自體產生的紅血球生成素有影響，對於所有合成的紅血球生成素都可能產生反應。所以，最重要的就是停止合成紅血球生成素的使用，必要時以輸血來治療貧血。至於免疫抑制劑的使用，則未有定論。平均來說，單獨以類固醇治療，大概4.3個月可以恢復；以類固醇加上cyclophosphamide，約三個月可恢復；以環孢靈治療，約一個月可恢復。而以腎移植來治療的話，可能因為使用很強的免疫抑制劑或腎移植後產生正常的紅血球生成素，因此約一個月內可恢復達到理想血比容[10]。其餘如azathioprine、IVIG、rituximab或血漿置換術，均有報導，但效果不一。亦有人提出，在免疫抑制劑的控制下，對於PRCA的病人，可考慮再使用不同的合成紅血球生成素。

十四、血管收縮素轉換酵素抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管收縮素受體拮抗劑(angiotensin receptor antagonist)：過去，Onoyama等人曾提出使用ACEI可能會藉由減少血管收縮素-II(angiotensin II)和減少紅血球生成素的產生，藉由降低腎移植後紅血球生成的能力而加重慢性腎病變的貧血[11]。事實上，在紅血球的生長過程中，牽涉到不少的細胞質素(cytokines)，生長刺激因子，和生長抑制因子。過去提到ACEI之所以可能影響紅血球生成素的反應，與下列幾個原因有關：第一、N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP)，是分子量為487道爾頓的四肽類會被血管收縮素轉換

(ACE)所分解，而部分由腎臟代謝。它可以抑制多種血液幹細胞的增生和抑制前驅細胞進入分裂期，因此有抑制紅血球生長的作用。而發現ACEI會增加血漿中AcSDKP的濃度，因此抑制紅血球的生長[12]；第二、胰島素類的生長因子(insulin-like growth factor, IGF-1)能增進紅血球的生長，ACEI可能藉由抑制IGF-1，來抑制紅血球的生長[13]。然而，亦有報告指出，使用ACEI並不會抑制紅血球生成素的產生和影響其作用[14]。因此，當同時使用ACEI和紅血球生成素時，可能需觀察是否有紅血球生成素反應不良之情形。當出現紅血球生成素反應不良的情形時，可能需要增加紅血球生成素的劑量，才能達到理想的血比容[6]。

輔助性的腎性貧血治療方法

鐵的治療

當以合成紅血球生成素來治療腎性貧血時，鐵質的含量必須足夠，才能達到治療的效果。通常腎性貧血中，約有25% 30%的人的鐵質是不夠的[5]。許多文獻也都顯示，當鐵質補充足夠時，可降低合成紅血球生成素的使用劑量。缺鐵的病人通常可以看到血清中的鐵質、運鐵蛋白(transferrin)和鐵蛋白(ferritin)的濃度是偏低的，而且是低著色性的、縮小的紅血球。當腎衰竭尚未接受透析的病人，每天接受口服一百公克的元素鐵(elemental iron)是足以補充和維持鐵質的需求[5]。但是，當開始接受透析和使用合成紅血球生成素治療時，鐵質的需要量便增加，因此口服的元素鐵的含量就必須增加到兩百公克以上。若是出現絕對性缺鐵(ferritin小於100 ng/ml)，而且同時需要合成紅血球生成素治療時，就必須以注射鐵劑來補充鐵質的不足，才足以達到紅血球生成素的治療效果[4,5]。而當紅血球生成素刺激紅血球前驅細胞的增生速度，大於網狀內皮細胞釋放所儲存的鐵質運送

到紅骨髓的速度時，就會造成所謂的功能性的缺鐵(此時ferritin大於100 ng/ml，而運鐵蛋白的飽和比例小於20%) [5]，此時通常亦需要使用注射鐵劑才足以補充所需的鐵質。基本上，在正常人身上，由於飲食上可攝取到鐵質，因此鐵的流失是極細微的(約每天一毫克從腸胃道流失)。但是，慢性腎衰竭的病人，因為胃口變差，鐵的攝取通常減少，而且因為使用磷離子結合的藥物也會降低鐵質的吸收。而接受血液透析的病人，因為每次透析流失在透析器，管腔或抽血檢查，約會損失15至25毫升的全血(一毫升的紅血球約含有一毫克的鐵)。因此，可能造成每天3-9毫克或是每年3-4公克的鐵質流失。由此可知，鐵的需求在腎衰竭的病人身上的重要性[4,5]。

口服鐵劑的使用

在飯前一小時或是飯後兩小時服用口服的鐵鹽、硫酸鐵或是糖化鐵，其吸收效果尚可接受。但是當ferritin小於100 ng/ml或運鐵蛋白的飽和比例小於20%時，口服鐵劑所能補充的程度有限，此時就需要注射鐵劑來達到治療效果[5]。

注射鐵劑的使用

Iron dextran、sodium ferric gluconate和sodium ferric saccharate (sucrose)都是目前使用的針劑鐵劑。不管是絕對性鐵缺乏或是功能性鐵缺乏，在腎衰竭的病人身上，都必須以針劑鐵劑來補充，才能達到治療的效果。因為身體鐵的儲存量約800至1200毫克，而為了提升血比容所需的紅血球生成時所需的鐵約是500至1000毫克不等，因此，矯正缺鐵性貧血所需的鐵質每次大約1000毫克左右。原則上，鐵的補充應該在十二週內補充約250至1000毫克，不管是一週三次、二次或是一次，在過去均有人提出。在美國透析品質臨床指引準則(NKF-DOQI guideline)中提到，鐵的含量最少應每三個月測量一次。對於絕對性缺鐵的血液透析病人，在每一次透析後，以100

毫克的iron dextran注射十次或以125毫克的iron gluconate注射八次；而在治療和預防功能性缺鐵的透析病人中，則建議每週注射25至100毫克的iron dextran，連續十週或每週注射31.25至125 mg的iron gluconate，連續八週以達到療效[6]。此外，當注射了一千毫克以上的鐵質之後，必須間隔兩週以上的時間再來監測運鐵蛋白的飽和度和血清中鐵蛋白的濃度，才不至於造成誤差[6]。原則上，希望維持透析病人鐵蛋白的濃度大於100 ng/mL，但不希望超過800 ng/mL，而運鐵蛋白的飽和度則希望大於20%，而不要超過50%。當鐵蛋白超過800 ng/mL或運鐵蛋白的飽和度超過50%時，可能會增加血鐵質沈著症和細菌感染的機率。而大部分血液透析的病人，目前鐵的含量都希望將鐵蛋白維持在300至800 ng/mL，而運鐵蛋白的飽和度則維持在30%-50%之間[6]。

其他可能的輔助性的貧血治療方法

由於上述許多原因都會加重腎性貧血或造成合成紅血球生成素的反應不良，因此學者們便提出許多理論和證據來討論改善腎性貧血的情形。以下會一一探討從過去到現在對於腎性貧血治療的一些輔助性方法。

一、葉酸、維生素B₆和B₁₂：由於葉酸、維生素B₆和B₁₂是屬於水溶性物質，容易因為透析過程中而流失，因此便有學者提出藉由補充這些物質來改善貧血。葉酸是否需常規使用，一直有所爭議。雖然葉酸對於紅血球生成素反應不良，尤其合併大細胞貧血(macrocytic anemia)的病人有著治療和改善紅血球生成素的效果[15]。然而，大劑量的葉酸每天15毫克，但卻有可能增加栓塞的危險性[16]。當使用合成紅血球生成素治療貧血時，相對葉酸的需求量通常增加。因此，有學者建議低劑量的補充(每週2至3毫克)應該就已經足夠[17]。而維生素B₆和鐵質與血基質(heme)的合成有關，同時也是紅血球生成的重要輔助因子。近來發現，即使血中維生素B₆的濃

度正常，當接受合成紅血球生成素的治療時，維生素B₆仍然可能是缺乏的。因此，學者建議在接受合成紅血球生成素的病人，應該給予維生素B₆每週100-150毫克的補充[18]。至於維生素B₁₂，由於肝臟的存量可以維持三至五年，因此，除非有明顯的缺乏，否則不建議常規使用。基本上，對於使用合成紅血球生成素的病人，補充維生素B₁₂，學者建議每個月0.25毫克就已經足夠[17]。

二、維生素C：由於維生素C在纖維的合成、鐵質的利用上，和抗氧化與抑制脂質的過氧化、減少內皮細胞的功能失常有著重要的影響，而且在透析過程中，很容易流失。因此透析病人的需求量遠大於正常人（一般來說，正常人所需維生素C的劑量是每天約60毫克；而腎衰竭和透析病人，所需的劑量則每天約100至150毫克）。而對於腎性貧血的治療上，很早就有人提出可藉由維生素C增加鐵質的吸收或增進鐵質在紅血球的利用，以作為輔助治療腎性貧血的方法之一。而Tarnag也提出在鐵質過量的透析病人(ferritin > 500 ng/ml)，在每週三次透析後，以靜脈注射300毫克的維生素C，發現血比容顯著增加，而且減少合成紅血球生成素的需求量。同時也發現當紅血球 ZPP (zinc protoporphyrin)大於105 μmol/mol heme和運鐵蛋白飽和度小於25%時，可以有效評估維生素C治療的反應[19]。因此，維生素C對於缺鐵性貧血合併紅血球生成素反應不良的透析病人，有著輔助性的療效。通常透析病人可以每週口服1至1.5公克的維生素C或每週三次，每次300毫克，以靜脈注射的方式在每次透析之後給予治療四至八週，以觀察其效果[20-22]。至於因為使用維生素C造成草酸鹽聚積的副作用，有研究指出可用維生素B₆來預防[23]。

三、Carnitine：carnitine的學名是(3-hydroxi-4-N-trimethyl-ammoniobutanoate)。它是一種短鏈

的水溶性分子，是長鏈脂肪酸通過粒腺體內膜重要的攜帶分子，與細胞膜磷脂質的代謝有關，同時也與調節輔-A (co-enzyme A, CoA)的濃度和移除毒性 acyl-CoA有關。基本上，身體內90%以上的carnitine都是在骨骼肌肉中，而肝、腎則只佔了約1.6% [24]。其可以加速長鏈的脂肪酸進入粒腺體氧化，提供ATP以作為能量的來源。此外，還可以穩定紅血球的細胞膜，以延長紅血球的壽命[24]。而腎衰竭的病人，可能因為飲食的缺乏、腎臟的合成受損或是透析中流失，而造成carnitine的缺乏。當缺乏carnitine時，可能會造成疲倦、全身無力、透析中抽筋或血壓下降、心臟肥厚或生活品質下降等。但臨床上真正提出可藉由使用carnitine獲得改善的，卻只有使用在合成紅血球生成素反應不良的腎性貧血。過去，雖然有少數的研究提出，carnitine的使用對於血比容的增加並沒有關聯性；但是大部分的研究都指出使用carnitine對於腎衰竭的病人，可以減少合成紅血球生成素的用量，提高血比容，改善腎性貧血[24]。而在1994年美國腎臟病人協會中American Association of Kidney Patients, AAKP)也提到：對於合成紅血球生成素反應不良的腎性貧血，建議可以在每次透析後給予每公斤20毫克的L-carnitine，以作為治療貧血[25]。2000年的K/DOQI準則上也提到，對於合成紅血球生成素反應不良的腎性貧血，可在每次透析後給予約一公克的L-carnitine，以四個月的補充來觀察其療效。因此，L-carnitine在腎性貧血的治療上，可以作為合成紅血球生成素反應不良的輔助性療法之一[6]。

四、維生素D：次發性的副甲狀腺功能過高，尤其是嚴重到合併有骨髓纖維化時，會影響紅血球生成素的反應而加重貧血。此時，以活性維生素D (calcitriol)來治療副甲狀腺功能亢進的透析病人，可以改善貧血，減少合成紅

血球生成素的用量。而 Brancaccio 等人在 2004 年也提到，當副甲狀腺分泌過多而且合併有貧血的現象時，靜脈注射維他命 D 或切除副甲狀腺是可能藉由改善部分的骨髓纖維化而達到治療貧血的效果[26]。由於維生素 D 在體外實驗中，可以誘導幹細胞的增生和成熟，因此維生素 D 在治療腎性貧血上的角色和詳細機制，仍有待進一步研究[27]。

- 五、雄性素(Androgens)：Teruel 等人在 1994 年曾提到使用雄性素來治療血液透析病人的貧血。其結果發現，使用雄性素的五十歲以上的男性透析病人，發現其改善貧血的效果與使用每週 6000 單位的合成紅血球生成素的五十歲以下的透析病人(男性和女性均有)相同，而且所需的成本更低，也不會增加血壓。不過，由於雄性素的對於女性的副作用太大，因此不適合女性透析病人使用[28]。而合併使用雄性素和合成紅血球生成素來治療腎性貧血上，並沒有一致的結果[6]。因此，對於五十歲以上的男性或經濟狀況較差的國家，雄性素的使用或許是另一種治療腎性貧血的方法。
- 六、透析的處方、透析的效率和透析膜的生物相容性：由於透析不足會影響紅血球生成素的作用，其可能與增加抑制紅血球生成的尿毒素分子有關，這些物質包括 polyamines，如 spermine、spermidin、cadaverine、putrescine，副甲狀腺素和發炎反應的細胞間素等。但目前來說，對於藉由調整透析來改善腎性貧血，並沒有一致的結果[6]。
- 七、維生素 E、melatonin 等：由於腎性貧血、鐵質治療和發炎反應均與氧化壓力(oxidative stress)有關。因此有人提出以抗氧化劑，如維生素 E 作為來輔助治療，其結果發現確實可以改善貧血，減少紅血球生成素的用量[29]。而使用 melatonin 發現可預防氧化壓力，因此有學者提出或許可藉此來改善腎性貧血[30]。

八、Pentoxifylline：由於紅血球生成素反應不良與發炎反應、細胞素(如 TNF- α ，IFN- γ)有著相當大的關聯[31]。而有研究發現 pentoxifylline 可減少 CD3 + T 細胞所產生的 TNF- α ，IFN- γ ，因此對於紅血球生成素反應不良的病人，或許可以當作一種輔助性的療法[32]。不過，真正的影響，還是需要更大型的研究才能證實。

九、細胞素(cytokines)的治療：生長激素(insulin like growth factor-1, IGF-1)和細胞素(interlukin-3, IL-3)，在動物實驗中都發現與紅血球的生成、分化有關。藉由細胞素的治療可能成為未來治療貧血的另一契機[13]。

新的紅血球生成素

隨著時代的進步，為了追求更方便、更理想的貧血治療方法，新的紅血球生成素，稱為 Darbepoetin alfa 或是新型紅血球生成刺激蛋白質(NESP, navel erythropoietic stimulating protein)便應運而生。這種新型紅血球生成刺激蛋白質因為多 5 - 氨基連結的寡糖側鏈(5 N-linked oligosaccharide)，因此分子量比之前的合成紅血球生成素大；也藉由增加之前 rHuEPO 中 sialic acid 的含量，因而增加它的生物活性。靜脈注射的 Darbepoetin alfa 半衰期是 25.3 小時，相對於之前靜脈注射合成紅血球生成素的半衰期(8.5 小時)多了約三倍。而且皮下注射的 Darbepoetin alfa 的半衰期的更高達 49 小時[33]。Locatelli 等人在 2003 年提到 Darbepoetin alfa 皮下和靜脈注射的效果一樣而且平均劑量是 23 微克 / 每週(mcg/week)，只要一週一次或兩週一次即可達到理想的血紅素[34]。200 IU 的 EPO 效果約等於一微克的 Darbepoetin。Darbepoetin 的起始劑量是皮下注射每週 0.45 μ g/Kg 或每兩週 0.75 μ g/Kg，通常約一個月調整 25% 的劑量以達到理想的血比容。大部分的病人在以每週 40 - 100 微克或每兩週 60 - 200 微克的劑量使用之後，都可以達到理想的血比

容。而其副作用與之前的合成紅血球生成素 (rHuEPO)並無明顯差別[34,35] (表3)。

因此，Darbepoetin alfa的優點在於使用方便，副作用、安全性與rHuEPO雷同，且目前尚無抗體產生，對於未來腎性貧血的治療是一大發展[35]。

何時該輸血

過去合成的紅血球生成素尚未問世之前，輸血成為治療腎性貧血的一個重要方式。但也由於過度輸血，造成鐵質過量或感染問題。而自從合成的紅血球生成素上市之後，大大的減少上述的問題。因此，輸血在現今治療腎性貧血上的角色上便有所改變，其原則大致如下[6]：

1. 當尿毒症的病人合併有貧血的症狀，尤其是因為失血造成血液動力學上的不穩定時可考慮輸血治療。
2. 當合成紅血球生成素反應不良的病人合併有慢性失血時，可考慮輸血治療。
3. 當治療可矯正的貧血因素之後，仍然出現貧血且合併症狀時，可考慮輸血治療。然而，倘若無法因輸血矯正病人的狀況，則避免輸血，以增加副作用。

結論

改善貧血，對於腎衰竭的病人來說，不管在心臟功能、罹病率、死亡率，或是生活品質的改善都有著莫大的進步。而腎性貧血從過去到現在，乃至於未來都會是治療腎衰竭病人的重要議題之一。自從人工合成的紅血球生成素問世後，對於治療腎性貧血就展開了新的里程碑。而生化科技的進步，使得腎性貧血的機制更加分明。新一代的合成紅血球生成素，也使得治療腎性貧血更加方便、有效。這些無異是腎衰竭病人的一大福音。

參考文獻

1. Collins AJ: Influence of target hemoglobin in dialysis patient on morbidity and mortality. *Kidney Int* 2002; **61**: 44-8.
2. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; **339**: 584-90.
3. Moreno F, Sanz-guajardo D, Lopez-gomez JM et al: Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 335-42.
4. Besarab A. Anemia in renal disease in; Schrier RW. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 7th ed; 2719-34.
5. Eschbach JW. Anemia in chronic renal failure in; Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. 2nd ed; 905-12.

表3. Darbepoetin與rHuEPO副作用之比較：可見兩者的副作用均不高且相似(摘自參考資料35)

副作用	Darbepoetin N=169	rHuEPO N=335
噁心	29%	27%
高血壓	28%	24%
腹瀉	21%	23%
肌肉酸痛	21%	22%
胸部疼痛	21%	15%
頭痛	19%	18%
管路阻塞	16%	18%
關節痛	13%	12%
管路併發症	11%	14%
發燒	9%	12%

6. Eschbach J, Deoreo P, Adamson J, et al: NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; **1**: S182-238.
7. Rao DS, Shih MS, Mohini R: Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; **328**: 171-75.
8. Abels RI: Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer. *Semin Oncol* 1992; **19**: 29-35.
9. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 469-75.
10. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU: Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 398-406.
11. Onoyama K, Sanai T, Motomura K: Worsening of anemia by angiotensin converting enzyme inhibitors and its prevention by antiestrogenic steroid in chronic hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; **13(suppl 3)**: S27-30.
12. Meur Y, Lorgeot V, Comte L: Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: Relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 510-7.
13. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, et al: Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 1997; **64**: 913-8.
14. Ali K, Abu-Alfa, Dinna Cruz, et al: ACE inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**: 1076-82.
15. Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenhuber F: Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 1995; **71**: 395-400.
16. Hunter R, Barnes J, Oakeley HF, Matthews DM: Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet* 1970; **1**: 61-3.
17. Horl WH: Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant* 1999; **14(suppl 2)**: 50-60.
18. Mydlik M, Derzsiova K, Zemberova E: Metabolism of vitamin B6 and its requirement in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; **62**: S56-9.
19. Targ DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC: Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999; **55**: 2477-86.
20. Targ DC, Huang TP: A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 2867-72.
21. Deicher R, Horl WH: Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2003; **26**: 100-6.
22. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, et al: Randomized, cross-over study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 1233-9.
23. Rolton HA, McConnell KM, Modi KS, Macdougall AI: The effect of vitamin C intake on plasma oxalate in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; **6**: 440-3.
24. Golper TA, Goral S, Becker BN, et al: L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis*. 2003; **41(suppl 4)**: S27-34.
25. Consensus group statement: role of L-carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial transplant* 1994; **23**: 177-81.
26. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M: Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15(suppl 1)**: S21-4.
27. Carozzi S, Ramello A, Nasini MG, et al: Ca⁺⁺ and 1,25(OH)₂D₃ regulate in vitro and in vivo the response to human recombinant erythropoietin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990; **6**: 312-5.
28. Teruel JL, Marcen R, Navarro-Antolin J, et al: Androgen versus erythropoietin for the treatment of anemia in hemodialyzed patients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 140-4.
29. Cristol JP, Bosc JY, Badiou S: Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12**: 2312-7.
30. Herrera J, Nava M, Romero F, et al: Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. *Am J Kidney Dis* 2001; **37**: 750-7.
31. Angela C, Mikhail A, Mark W, et al: Increased Expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1776-84.
32. Navarro JF, Mora C, Garcia J: Effects of pentoxifylline on the haematologic status in anaemic patients with advanced renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 1999; **33**: 121-5.
33. Iain C. Macdougall, Gray SJ, et al: Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 2392-5.
34. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F: Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 362-9.
35. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS: Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 110-8.
36. Targ DC, Huang TP, Chen TW, Yang WC: Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int* 1999; **62(Suppl 69)**: S107-18.