

心肾贫血综合症的病理生理机制及 HIF-PHI 类药物的临床应用前景

于媛媛 金吉哲 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】 心肾贫血综合征 (CRAS) 是一种由心力衰竭、慢性肾脏病和贫血三者相互影响、相互促进形成的恶性临床综合征, 近年来受到广泛关注。本文系统综述了 CRAS 的病理生理机制, 包括心肾交互作用 (血流动力学紊乱、神经内分泌激活)、贫血发生机制 (促红细胞生成素相对不足、铁代谢障碍、炎症状态) 以及缺氧诱导因子 (HIF) 信号通路在其中的核心作用。同时, 重点探讨了 HIF-脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 类药物的作用机制、临床应用前景及面临的挑战。HIF-PHI 通过模拟缺氧生理反应, 促进内源性促红细胞生成素生成、改善铁利用和调节代谢, 为 CRAS 患者提供了全新的治疗选择。最新临床研究表明, 这类药物不仅能有效纠正贫血, 还可能对心肾功能产生保护效应, 改善患者预后。然而, 其长期安全性、个体化用药策略以及在心肾贫血综合征中的定位仍需进一步研究验证。

【关键词】 心肾贫血综合征; 病理生理机制; 慢性肾脏病; 心力衰竭

The pathophysiological mechanism of cardiorenal anemia syndrome and the clinical application prospects of HIF-PHI drugs

Yu Yuanyuan Jin Jizhe (corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Heart kidney anemia syndrome (CRAS) is a malignant clinical syndrome formed by the mutual influence and promotion of heart failure, chronic kidney disease, and anemia, which has received widespread attention in recent years. This article systematically reviews the pathophysiological mechanisms of CRAS, including the interaction between the heart and kidney (hemodynamic disorders, neuroendocrine activation), the mechanism of anemia (relative deficiency of erythropoietin, iron metabolism disorders, inflammatory states), and the core role of the hypoxia inducible factor (HIF) signaling pathway. At the same time, the mechanism of action, clinical application prospects, and challenges faced by HIF-prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) were discussed in detail. HIF-PHI simulates the physiological response of hypoxia, promotes endogenous erythropoietin production, improves iron utilization, and regulates metabolism, providing a new treatment option for CRAS patients. The latest clinical studies have shown that these drugs not only effectively correct anemia, but may also have a protective effect on cardiovascular and renal function, improving patient prognosis. However, its long-term safety, personalized medication strategy, and localization in cardiorenal anemia syndrome still need further research and verification.

[Key words] Heart kidney anemia syndrome; Pathophysiological mechanisms; Chronic kidney disease; heart failure

1 引言

本文旨在全面梳理 CRAS 的病理生理机制, 系统分析 HIF-PHI 类药物在该综合征治疗中的临床应用价值, 并展望未来的研究方向和面临的挑战。

2 心肾贫血综合症的病理生理机制

2.1 心肾交互作用

心脏与肾脏通过复杂的生理和病理生理网络相互影响, 形成恶性循环。这种交互作用主要体现在以下几个方面:

血流动力学紊乱是心肾交互的核心环节。心功能不全导致心输出量减少, 进而引起肾灌注不足, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和交感神经系统 (SNS)^[1]。这一神经内分泌系统的激活初期具有代偿意义, 但长期过度激活会导致肾血管收缩、肾小球滤过率下降及钠水潴留, 进一步加重心脏负荷。同时, 中心静脉压升高和肾静脉充血也会直接损害肾功能, 形成双向损害机制。

神经内分泌激活是心肾交互的另一重要通路。RAAS 和 SNS 的持续激活不仅导致血管收缩, 还会促进炎症反应和氧化应激, 释放大量细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-6 (IL-6), 进一步损害心肾功能。血管紧张素 II

通过增加 IL-6、NADPH 氧化酶激活促进肌肉分解,同时抑制胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和神经肽 Y, 加速恶病质进程^[2]。

2.2 贫血的发生机制

促红细胞生成素 (EPO) 相对不足是肾性贫血的核心机制。健康的肾脏会自然分泌 EPO, 这种激素可促进红细胞生成。而 CKD 患者的肾功能逐渐丧失, 导致 EPO 生成减少。值得注意的是, 心衰患者中也常观察到相对性 EPO 不足, 即 EPO 水平虽高于正常范围, 但相对于贫血程度而言仍显不足。

铁代谢障碍在 CRAS 贫血机制中扮演关键角色。CRAS 患者常存在绝对性或功能性铁缺乏。炎症状态导致铁调素 (hepcidin) 水平上调, 这一由肝脏合成的肽激素可抑制肠道铁吸收和巨噬细胞中铁的释放, 导致循环铁不足^[3]。此外, 心肾综合征患者常因肠壁水肿导致铁/蛋白质吸收障碍, 进一步加剧铁缺乏。

炎症状态对贫血的影响不容忽视。慢性炎症状态不仅抑制 EPO 生成, 还干扰铁代谢, 削弱贫血的治疗效果。炎症因子如 IL-6、TNF- α 通过激活 NF- κ B 等信号通路, 促进铁调素表达, 抑制红细胞祖细胞增殖分化, 导致所谓的“炎症性贫血”。

2.3 炎症与氧化应激的放大效应

CRAS 中的炎症和氧化应激作为疾病进展的“加速器”, 形成恶性循环。神经激素机制与炎症机制相互交织: 血管紧张素 II 通过增加 IL-6、NADPH 氧化酶激活促进肌肉分解, 同时抑制 IGF-1 和神经肽 Y。与此同时, TNF- α /IL-6 通过 NF- κ B 激活泛素-蛋白酶体系统 (UPS), 加速蛋白质降解, 导致肌肉消耗和心肾恶病质。

炎症因子还可直接抑制红细胞生成。研究表明, CRP、IL-6 等炎症标志物与贫血严重程度呈正相关, 且高水平炎症因子可预测 ESAs 治疗反应不佳。这种炎症微环境不仅影响红细胞生成, 还进一步损害心肾功能, 形成难以打破的恶性循环^[4]。

3 HIF-PHI 类药物的作用机制

3.1 HIF 信号通路与缺氧应答

缺氧诱导因子 (HIF) 是细胞应对缺氧环境的核心调节因子, 由氧敏感性 α 亚基 (HIF- α) 和结构性表达的 β 亚基 (HIF- β) 组成。在常氧条件下, HIF- α 亚基被脯氨酰羟化酶 (PHD) 羟基化, 进而被泛素-蛋白酶体系统降解。而在缺氧状态下, PHD 酶活性降低, HIF- α 稳定存在并易

位至细胞核, 与 HIF- β 形成二聚体, 结合缺氧反应元件 (HRE), 调控下游靶基因表达。

针对 HIF 氧感知信号通路的研究已于 2019 年获得了诺贝尔生理学或医学奖, 这一发现为理解细胞如何感知和适应氧气供应变化提供了全新视角, 也为 HIF-PHI 类药物的开发奠定了理论基础^[5]。

3.2 HIF-PHI 的药理作用机制

HIF-PHI 通过抑制 PHD 酶, 稳定 HIF- α , 模拟缺氧生理反应, 进而调控多种下游基因表达。HIF-PHI 通过刺激肾脏和肝脏等多个器官产生 EPO, 提升体内 EPO 水平。不同于外源性 EPO 的单一作用, HIF-PHI 诱导的 EPO 生成更符合生理节律, 可能避免传统 ESAs 治疗中的血压波动和血栓形成风险。HIF-PHI 可下调铁调素水平, 增加十二指肠细胞色素还原酶 (DCYTB) 和二价金属转运蛋白 1 (DMT1) 表达, 促进肠道铁吸收; 同时增加转铁蛋白和转铁蛋白受体表达, 改善铁从储存部位的动员和利用。这种多层次的铁代谢调节机制有效解决了 CRAS 患者常见的铁利用障碍问题。HIF 通路还参与糖代谢和血管生成等过程的调节, 通过促进糖酵解和减少线粒体氧耗, 改善组织缺氧微环境; 同时诱导血管内皮生长因子 (VEGF) 表达, 促进血管生成, 改善组织灌注。

3.3 相对于传统治疗的优势

首先, HIF-PHI 为口服制剂, 大大提高了患者依从性, 摆脱了传统 ESAs 需要皮下注射的不便。研究表明, 口服给药可显著改善患者的生活质量, 提高治疗满意度。

其次, HIF-PHI 通过多靶点作用机制, 同时解决 EPO 不足和铁利用障碍两大问题, 可能更有效地纠正 CRAS 患者的贫血。传统 rHuEPO 疗法在强力刺激红细胞生成、激增铁需求的同时, 缺乏对铁动员及转运环节的协同调节, 容易导致铁的供应无法高效匹配其激增的需求, 这种不平衡状态可能影响贫血改善的长期效果。

第三, HIF-PHI 可能具有心肾保护效应。临床前研究表明, HIF 通路的激活可能通过上调内皮型一氧化氮合酶的表达, 促进一氧化氮介导的血管舒张, 从而改善血管内皮功能, 降低心脏后负荷。

4 HIF-PHI 在 CRAS 中的临床应用

4.1 治疗肾性贫血的效果

HIF-PHI 类药物在慢性肾脏病合并贫血患者中显示出显著疗效。罗沙司他作为全球首个获批上市的 HIF-PHI, 多项临床研究证实其能有效提高血红蛋白水平。在中国进行的

3 期临床研究显示, 罗沙司他治疗组第 7-9 周血红蛋白平均值相对于基线的变化显著优于安慰剂组, 差值达 17.52 g/L^[6]。

对于 CRAS 患者, HIF-PHI 的疗效更为突出。研究表明, 罗沙司他不仅能有效纠正贫血, 还能改善铁代谢指标。治疗后患者的血清铁 (SI)、转铁蛋白 (TF)、总铁结合力 (TIBC) 及转铁蛋白饱和度 (TSAT) 均显著升高, 且改善幅度优于传统 rHuEPO 治疗组^[7]。这提示罗沙司他不仅可刺激红细胞生成, 还能有效动员机体储存的铁元素并提高其在血液中的转运效率, 从而优化铁元素的整体利用。

4.2 对心肾功能的保护作用

HIF-PHI 类药物在纠正贫血的同时, 还可能对心肾功能产生直接保护作用。临床研究显示, 接受罗沙司他治疗的维持性血液透析患者, 其左心室射血分数 (LVEF) 显著提升, 而 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平明显下降。

这种心功能改善的机制可能包括: HIF-PHI 类药物通过上调内皮型一氧化氮合酶的表达, 促进一氧化氮介导的血管舒张, 从而降低心脏后负荷。动物实验进一步表明, HIF-PHI 通路的激活可提高心脏血流量, 减少心肌损伤和纤维化, 从而优化心血管状态并降低心血管事件风险。

在肾功能保护方面, HIF-PHI 可能通过改善肾组织缺氧、减轻炎症反应和氧化应激, 延缓慢性肾脏病的进展。一些研究指出, HIF-PHI 治疗可降低 CKD 患者的血清肌酐水平, 减缓肾小球滤过率的下降速度, 但这仍需更多长期研究证实。

4.3 安全性与耐受性

总体而言, HIF-PHI 类药物在临床研究中表现出良好的安全性和耐受性。常见的不良反应包括轻度至中度的胃肠道不适、头痛和高钾血症, 但多数症状轻微且可控。

参考文献:

- [1]孙豪杰; 刘宪勤; 王锁刚.巨噬细胞极化在肾缺血再灌注损伤中的研究进展[J].中国比较医学杂志, 2025, 42 (01): 36-38.
- [2]王向丽; 吴涛; 王博.ANKRD26 相关性血小板减少症研究进展[J].中华医学杂志, 2025, 45 (02): 67-69.
- [3]Andre, Kraus, Dorien J M, Peters, Bernd, Klanke, 等.HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease.[J].Kidney International..2023, 99 (5) .887-899.
- [4]赖玮婧; 黄蓉双; 王波等.肾脏病中铁死亡的病理生理机制和药物治疗研究进展[J].中华肾脏病杂志, 2024, 43 (05): 61-64.
- [5]Zuo-Lin Li, Lin-Li Lv, Tao-Tao Tang, 等.HIF-1 α inducing exosomal microRNA-23a expression mediates the cross-talk between tubular epithelial cells and macrophages in tubulointerstitial inflammation[J].Kidney International..2024, 100 (2) .388-404.
- [6]James A, Smythies, Min, Sun, Norma, Masson, 等.Inherent DNA-binding specificities of the HIF-1 α and HIF-2 α transcription factors in chromatin.[J].EMBO reports.2025, 101 (10): 609-612.
- [7]李世军; 李泽楠.微血管性心绞痛的病理生理机制与诊疗策略进展[J].中华老年心脑血管病杂志, 2024, 48 (06): 1-3.
- [8]褚和瑜; 吴少军; 顾蓉.铁缺乏在心力衰竭中的研究进展[J].心血管病学进展, 2025, 33 (06): 97-99.

值得注意的是, 与传统 rHuEPO 相比, 罗沙司他治疗的血栓事件发生率较低。这可能与促进内源性 EPO 缓慢升高, 维持更为生理性的 EPO 水平波动有关。传统 rHuEPO 在纠正贫血的同时, 可通过增加红细胞生成、升高血液黏稠度及促使血小板活化, 提高血栓形成的风险。

然而, HIF-PHI 的长期安全性仍需进一步观察。特别是其对肿瘤生长的影响理论上存在担忧, 因为 HIF 通路在肿瘤血管生成中扮演重要角色。目前, 对于有活动性恶性肿瘤的患者, 使用 HIF-PHI 仍需谨慎。

5 结论

心肾贫血综合征是一种由心功能不全、肾功能损伤和贫血三者构成的复杂临床综合征, 其病理生理机制涉及血流动力学紊乱、神经内分泌激活、炎症反应、铁代谢障碍等多重因素相互交织形成的恶性循环。HIF 信号通路在调节缺氧适应、红细胞生成和能量代谢中发挥核心作用。

HIF-PHI 类药物通过稳定 HIF- α , 模拟缺氧生理反应, 同时促进内源性 EPO 生成和改善铁利用, 为 CRAS 患者提供了全新的治疗选择。临床研究证实, 这类药物能有效纠正贫血, 可能具有心肾保护效应, 且安全性良好。尤其是口服给药的便利性, 显著提高了患者依从性和生活质量^[8]。

然而, HIF-PHI 在 CRAS 中的临床应用仍面临挑战, 包括个体化治疗策略的制定、长期安全性的确认以及药物经济学考量。未来研究应聚焦于精准医学指导下的患者筛选、联合治疗策略的优化以及对远期心肾结局的影响, 推动这一新型药物在 CRAS 治疗中的合理应用。