

慢性腎臟病患者的鐵質缺乏症： 病因、診斷及治療新進展

邱冠蓉^{1,2} 余珮華³ 吳秉勳^{3,4}

¹ 高雄醫學大學 醫學系

² 奇美醫療財團法人奇美醫院 一般科

³ 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 腎臟內科

⁴ 高雄醫學大學醫學院 內科學

摘要

缺鐵性貧血常見於慢性腎臟病患者，其中鐵質缺乏可為獨立於貧血的診斷。鐵可參與多種生理反應，或與儲鐵蛋白(ferritin)結合儲存。鐵調素(hepcidin)為鐵質吸收與利用的主要調控，與鐵通道蛋白(ferroportin)作用，並受鐵含量、發炎反應、紅血球生成和缺氧影響。慢性腎臟病患者的鐵質缺乏，包括攝取不足和失血相關的絕對鐵質缺乏及慢性發炎和供需失衡引起的功能性鐵質缺乏，均與不良預後相關。其症狀不具特異性，多以血清TSAT及ferritin作為診斷依據，但易受發炎反應干擾，因此需發展更穩定的生物標記。目前鐵劑治療主要目的是改善貧血。對無貧血患者的影響仍需更多試驗來確認。

關鍵詞：鐵質缺乏 (iron deficiency)

儲鐵蛋白 (ferritin)

運鐵蛋白 (transferrin)

鐵通道蛋白 (ferroportin)

鐵調素 (hepcidin)

前言

在慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 的患者身上，貧血和鐵質缺乏是普遍的現象，合稱為缺鐵性貧血¹，且與不良的預後相關²。在過去針對慢性腎臟病合併缺鐵性貧血的治療，主要是維持足夠的血紅素濃度以改善貧血，而鐵質缺乏的問題則不被認為是主要考

量。但目前逐漸認為，貧血和鐵質缺乏雖然彼此有交互作用，但可歸類為兩種獨立的診斷³。鐵質缺乏描述的是更廣泛的臨床情況，意指體內對鐵質的需求無法被滿足。雖然鐵質缺乏也會減少血紅素的合成，但只有當血紅素濃度低於一定的標準才會被歸類為貧血。鐵質缺乏常見於慢性發炎疾病、自體免疫疾病或感染性疾病，影響 37% 至 61% 的心臟衰竭患者，及 24%

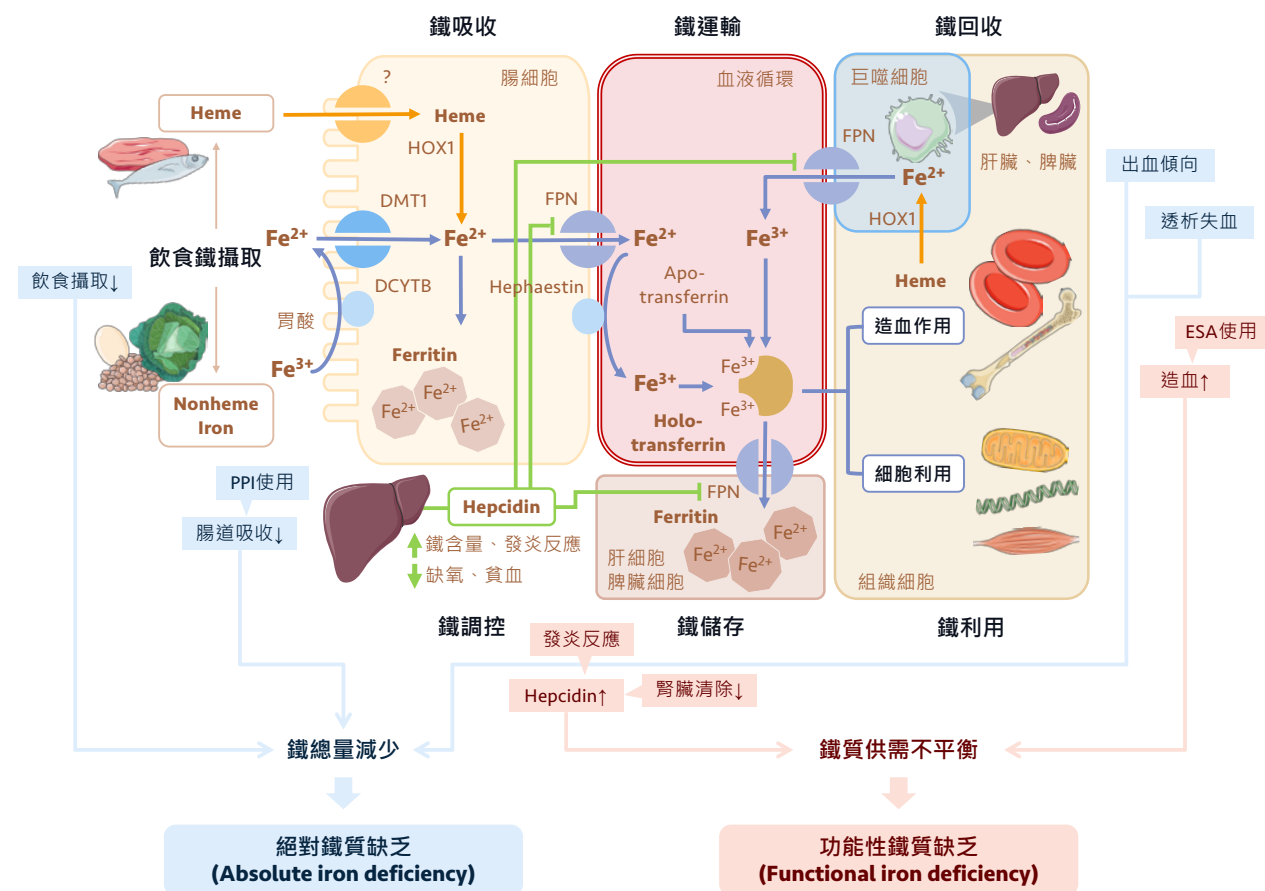
至 85% 的慢性腎臟病患者⁴。在心臟衰竭的患者已經證實鐵質缺乏與預後獨立相關，無論有無合併貧血⁵。鑑於心臟衰竭患者和慢性腎臟病患者經常共病，且在慢性腎臟病患者的觀察性研究也有類似的趨勢，治療鐵質缺乏對於慢性腎臟病患者的功效可能不僅限於改善貧血^{3,6}。

本文主要探討在慢性腎臟病患者身上，鐵質缺乏相關的病生理學機制、診斷與生物標記、鐵劑治療，並統整了鐵質缺乏和鐵劑治療在慢性腎臟病患者的研究證據。

鐵質平衡

鐵是人體的必需元素，參與身體機能運作的多種途徑⁷。人體大約 75% 的鐵會存在於血紅素 (hemoglobin) 中，負責氧氣運輸；10-20% 與儲鐵蛋白 (ferritin) 結合，儲存於肝臟、脾臟和骨髓中；其他則構成多種酵素，參與電子傳遞鏈、氧化代謝等生理反應⁸。

腸道每天由食物中吸收 1-2 毫克的鐵，但身體每日所需的鐵高達 20-25 毫克，多數來自體內紅血球的回收利用。食物中的鐵可分為常見於動物製品當中的血紅素鐵 (heme)，及常見於蔬果當中的非血紅素鐵 (nonheme iron)。非血紅素鐵在環境中通常以不可溶的三價鐵 (Fe^{3+}) 形式存在，其在十二指腸經由胃酸或腸道細胞上的 DCYTB (duodenal cytochrome B) 被還原成可溶性的二價鐵 (Fe^{2+}) 後，再由腸道細胞頂端的 DMT1 (divalent metal transporter 1) 進入細胞。而血紅素鐵的吸收機制尚不明確，可能透過腸細胞膜上的轉運蛋白或是與相關的受體結合進入細胞，例如 heme responsive gene 1 (HRG1)。並在細胞內由 hemoxygenase-1 (HMOX1) 釋出二價鐵。在腸道細胞中，鐵可能與 ferritin 結合儲存在細胞內，之後隨腸道細胞脫落流失；或由腸道細胞基底側膜上的鐵通道蛋白 (ferroportin, FPN) 被送至血管內，經 hephaestin 氧化後再次轉換為



圖一：鐵質平衡與鐵質缺乏狀態

三價鐵，與血漿中的原運鐵蛋白 (apo-transferrin) 結合，形成 holo-transferrin 複合體，運送至肝臟、脾臟等器官儲存，或是運送至骨髓參與造血作用，生成紅血球。當紅血球老化或受損時，脾臟和肝臟的巨噬細胞會進行吞噬作用 (phagocytosis)，由 HMOX1 回收血紅素當中的鐵，送回循環系統與運鐵蛋白 (transferrin) 結合並再次利用。血漿透過 transferrin 總共可運輸大約 3 毫克的鐵，每日會經過多次週轉 (turnover) 以滿足全身所需的用量 (圖一)^{9,10}。

鐵質平衡主要是受到鐵調素 (hepcidin) 的調控。Hepcidin 是由 25 個胺基酸組成的蛋白質，由肝臟製造和分泌，功能是與 ferroportin 結合，促使 ferroportin 被降解。Ferroportin 的分解會導致鐵由腸道的吸收減少，進而減少血漿中的鐵含量和運鐵蛋白飽和度 (transferrin saturation, TSAT)，造成低鐵血症 (hypoferremia)。Ferroportin 也存在於網狀內皮系統的巨噬細胞和肝臟細胞上，當 hepcidin 與 ferroportin 結合時，會導致鐵被隔離 (sequestration) 在細胞內部，無法釋放給其他組織使用¹¹。

Hepcidin 的製造受到體內鐵含量、發炎反應、紅血球生成和缺氧等因素所影響。轉錄作用主要是受到肝臟鐵儲存量和血液中 holo-transferrin 含量調控，透過活化 BMP (bone morphogenic protein)，啟動下游的 Smad 訊息傳遞，讓 hepcidin 可被轉錄與合成¹¹。肝臟細胞上的運鐵蛋白受體 (transferrin receptor 2, TfR2) 會偵測血液中 holo-transferrin 含量，在 holo-transferrin 含量高時增加 hepcidin 轉錄¹²，並在含量低時透過 matrilysin 2 (或稱 transmembrane serine protease 6, TMPRSS6) 裂解血幼素 (hemojuvelin) 來抑制 hepcidin 轉錄¹³。Hepcidin 含量也受到發炎作用的影響，主要調控因子是細胞激素 IL-6 (Interleukin-6)，透過活化 JAK2/STAT3 (Janus kinase 2/ signal transducer and activator of transcription 3) 途徑，增加 hepcidin 表現，使得鐵滯留在巨噬細胞，進而導致造血作用受抑制¹⁴。另一個調控路徑是透過 activin B 磷酸化活化 Smad 訊息傳遞，增加 hepcidin 表現¹⁵。缺氧及紅血球生成作用則與抑制 hepcidin

表現有關。紅血球生成作用會消耗體內大量的鐵儲存量。在貧血或缺氧時，會促進腎臟間質纖維母細胞 (interstitial fibroblast-like cells) 分泌紅血球生成素 (erythropoietin, EPO) 刺激紅血球代償性製造，同時刺激 erythroferrone 產生，在發生出血或缺氧後的數小時內抑制肝臟產生 hepcidin，並促進肝細胞和網狀內皮系統將儲存鐵釋放以協助紅血球生成^{16,17}。缺氧也會透過 hypoxia-inducible factors (HIF-1 α , HIF-2 α) 活化 TMPRSS6 裂解 hemojuvelin，減少 hepcidin 表現¹⁸。

鐵質缺乏與慢性腎臟病

慢性腎臟病患者及透析患者經常合併鐵質缺乏，其成因與多種因素相關。目前常用的分類方式將鐵質缺乏分為絕對鐵質缺乏 (absolute iron deficiency) 和功能性鐵質缺乏 (functional iron deficiency)。絕對鐵質缺乏描述體內鐵總儲存量下降或耗盡的情況¹⁹；而功能性鐵質缺乏的成因通常與發炎性疾病引起 hepcidin 增加有關。此時患者體內鐵總儲存量正常甚至輕微增加，但卻被隔離 (sequestration) 在骨髓和網狀內皮系統中，無法被身體所利用。這兩種鐵質缺乏可能單獨存在或是共同存在²⁰。

在慢性腎臟病的患者，絕對鐵質缺乏主要是與飲食攝取不足、腸道吸收減少及失血相關。慢性腎臟病患者腸胃出血風險較高。尿毒症導致血小板功能低下或使用抗凝血藥物經常會惡化出血的風險。使用藥物如氫離子幫浦阻斷劑抑制胃酸分泌，會減少三價鐵轉換為二價鐵，而抑制鐵質吸收。反之，部分種類的磷結合劑如檸檬酸鐵 (ferric citrate) 則可增加腸道鐵吸收^{21,22}。接受血液透析的患者，則常因反覆放血和血液滯留在透析裝置中導致失血和鐵質流失。功能性鐵質缺乏的成因有兩種主要機制：hepcidin 升高及使用紅血球生成刺激劑 (erythropoiesis stimulating agents, ESAs)。Hepcidin 在慢性腎臟病患者身上呈現升高的趨勢，可能是由於慢性發炎反應導致發炎性細胞激素 (如 IL-6) 升高，以及 hepcidin 由腎臟的清除減少所引起^{23,24}。慢性腎臟病造成發炎的

相關因素包括氧化壓力 (oxidative stress)、尿毒素累積、發炎性細胞激素清除率降低和透析治療本身的促發炎作用等^{25,26}。Hepcidin 升高的結果，導致腸道對鐵吸收減少和體內鐵儲存的利用異常，導致發炎性貧血 (anemia of inflammation)²⁷。發炎性貧血是慢性腎臟病患者貧血的次要原因之一，主要原因還是腎臟衰竭導致紅血球生成素製造不足²⁸。因此，慢性腎臟病患者經常接受紅血球生成刺激劑治療，但這會導致鐵質消耗的速度高於儲存鐵釋放的速度，引起供需失衡，造成功能性鐵質缺乏²⁹。

許多研究證實在慢性腎臟病患者，不論是絕對鐵質缺乏或功能性鐵質缺乏都與不良預後相關，可能增加心血管住院率。功能性鐵質缺乏也會導致較高的死亡率^{30,31}。在未接受透析的慢性腎臟病患者，不論有無合併貧血，較低的血清鐵和 TSAT，與腎功能下降和接受透析治療有關³²。一項觀察性研究收錄了 2513 位非透析的慢性腎臟病患者，研究結果表明較低的 TSAT 和 ferritin，與較差生活品質有關，此結果不受血紅素高低影響³³。另一項觀察性研究收錄 5145 位非透析的慢性腎臟病患者，結果顯示 TSAT $\leq 15\%$ 時，死亡率和主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 發生率最高；而較低的 ferritin 則與死亡率無關，但 ferritin ≥ 300 ng/ml 也會升高死亡率。此結果不受血紅素高低影響³⁴。

鐵質缺乏的診斷與生物標記

鐵質缺乏的症狀不具特異性且容易被忽略。最主要的表現是疲勞，其他症狀包括嗜睡、口乾、唇炎、掉髮、注意力不集中、頭暈、頭痛、耳鳴和蒼白等^{1,35}，也與不寧腿症候群 (restless legs syndrome) 有關³⁶。在容易患有鐵質缺乏的族群，例如慢性發炎疾病患者，應該積極留意這些症狀並安排必要檢查，以確認有無鐵質缺乏。

骨髓抽吸鐵染色被認為是診斷鐵質缺乏的黃金標準，但是其準確度受到切片的品質所影響，且具侵入性和花費較高，臨床應用不易^{21,37}。因此目前診斷鐵質缺乏通常使用血液的

生物標記 (biomarker)。KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 指引建議慢性腎臟病患者在初次被診斷出貧血時，同時測量鐵質缺乏相關指標。並建議正在接受紅血球生成刺激劑治療的患者，至少每三個月監測一次鐵質相關指標³⁸。

目前診斷鐵質缺乏時最常使用的指標是 TSAT 和 ferritin³⁸。這兩個指標下降暗示鐵質缺乏，然而對於診斷的閾值 (cut-off value) 則沒有統一的共識³⁷。在心臟衰竭的患者，ACC (American College of Cardiology) 的指引將鐵質缺乏定義為 ferritin <100 ng/mL 或在 ferritin <300 ng/mL 的情況下，TSAT $<20\%$ ^{39,40}。然而在慢性腎臟病的患者，多數指引集中在處理鐵質缺乏合併貧血的狀況，對於單獨鐵質缺乏而沒有合併貧血診斷則沒有一定的共識³⁸。KDIGO 指引建議，對於成年慢性腎臟病合併貧血的患者，建議 TSAT $\leq 30\%$ 且 ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ 的患者應接受鐵劑治療³⁸。ERBP (European Renal Best Practice) 則是建議 TSAT $\leq 25\%$ 且 ferritin ≤ 200 $\mu\text{g/L}$ (未接受透析病患) 或 ≤ 300 $\mu\text{g/L}$ (已接受透析病患) 接受鐵劑治療⁴¹。而 KDIGO 近期的共識會議則認為，絕對鐵質缺乏定義為 TSAT $<20\%$ 且 ferritin <100 $\mu\text{g/L}$ (沒有接受透析) 或 $200\mu\text{g/L}$ (有接受透析)。各個機構的指引對鐵質缺乏的定義如表一所示。

使用 ferritin 和 TSAT 是否能精確的估計體內鐵儲存量或是預測對治療的反應仍有疑慮，因為普遍存在於慢性腎臟病患者當中的發炎反應容易影響 ferritin 和 TSAT 的數值²。許多研究致力找出新的生物標記，以期更準確的在慢性腎臟病患者當中診斷鐵質缺乏，及監測對鐵劑治療的反應。Renal Association 和 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 的指引已經納入 %HRC (percentage of hypochromic red blood cells) $>6\%$ 和 CHr (reticulocyte Hb content) <29 pg 作為診斷鐵質缺乏和監測鐵劑治療反應的標記^{42,43}。(表一) CHr 和 %HRC 與血紅素濃度有關，能直接反映造血作用當中鐵的可利用度⁴⁴，作為功能性鐵質缺乏的指標，但這兩項指標的診斷閾值仍有

表一：不同指引對慢性腎臟病患者鐵質缺乏的定義或給予鐵劑補充的標準

機構	年份	族群	定義			治療上限值
			TSAT (%)	Ferritin (μg/L)	其他生物標記	
KDIGO ³⁸	2012	IDA	≤ 30	≤ 500	-	Ferritin < 500 μg/L TSAT < 30 %
ERBP ⁴¹	2013	IDA	< 25	< 200 (未透析 CKD 病患) < 300 (已透析 CKD 病患)	-	Ferritin < 500 μg/L TSAT < 30 %
KHA-CARI ⁷⁰	2013	IDA	< 20	< 100	-	Ferritin > 500 μg/L (須減少鐵劑劑量)
Renal Association ⁴²	2017	IDA	< 20	< 100	%HRC > 6% / CHr < 29 pg	Ferritin < 800 μg/L
NICE ⁴³	2020	IDA	< 20	< 100	%HRC > 6% / CHr < 29 pg	Ferritin < 800 μg/L

IDA: iron deficiency anemia

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

ERBP: European Renal Best Practice

KHA-CARI: Kidney Health Australia—Caring for Australasians with Renal Impairment

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

CKD: chronic kidney disease

HD: hemodialysis

PD: peritoneal dialysis

TSAT: transferrin saturation

%HRC: percentage of hypochromic red blood cells

CHr: reticulocyte Hb count

不同說法⁴⁵⁻⁴⁷。其他與鐵質缺乏相關的指標包括 sTfR (soluble transferrin receptor)、hepcidin、GDF-15 和 plasma NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)^{48,49}，但這些指標的可用性需要更多試驗證實，成本考量也是一大限制¹⁸。

鐵劑治療

如前文所述，在慢性腎臟病患者身上，多數試驗和指引集中在處理鐵質缺乏合併貧血的狀況，給予鐵劑治療的主要目標在於改善貧血。在慢性腎臟病合併貧血病患身上，補充鐵劑可以增強紅血球生成作用和提高血紅素濃度。即使病患 TSAT 和 ferritin 不符合絕對鐵質缺乏的診斷，甚至骨髓切片證實鐵儲存量充足的情況下，鐵劑治療仍可以改善紅血球生成刺激劑治療的效果³⁸。在心臟衰竭合併鐵質缺乏病患當中，鐵劑治療可以改善患者的生活品

質和整體功能 (functional status) 和預後，無論是否有伴隨貧血。雖然關於慢性腎臟病患者的單獨研究較為有限，但心臟衰竭常與慢性腎臟病共病。在這些試驗的次群組分析 (subgroup analysis) 表示在慢性腎臟病患者的族群，給予鐵劑治療的效果相當^{5,50-52}。一項試驗收錄 40 位同時患有心臟衰竭和慢性腎臟病的病患，結果表示靜脈注射鐵劑治療可以改善心臟衰竭的症狀、腎臟功能、增加左心室功能和減輕心臟肥大的情況⁵³。

鐵劑治療的方式包括口服或靜脈注射。可以根據先前的治療效果、副作用、病患順從性以及治療花費等作權衡。常見的口服鐵劑劑型包括二價鐵鹽 (ferrous salts) 和三價鐵鹽 (ferric salts)⁵⁴。三價鐵的劑型更能提高 ferritin 和 TSAT，且副作用較小。Ferric citrate 還可以改善慢性腎臟病患者常見的高磷血症

(hyperphosphatemia)，因此較常被使用⁵⁵。口服鐵劑的缺點包括經由腸胃吸收的生體可用率 (bioavailability) 較低，以及腸胃道副作用，如噁心、嘔吐、消化不良、便秘等，可能會減少患者的服藥順從性。新劑型 Sucrosomial iron 使用醣體 (sucrosome) 來包裹藥物，改善這些缺點，臨床試驗也證實其在慢性腎臟病患者的療效。^{56,57} 不過，目前普遍認為靜脈注射鐵劑的效果仍優於口服鐵劑治療，可更快速提升鐵和血紅素濃度，在嚴重鐵質缺乏患者身上較有幫助^{56,58}。一篇統合分析文章亦顯示，靜脈注射鐵劑更可以增加血紅素及血清鐵指標⁵⁹。因此 KDIGO 指引建議使用靜脈注射鐵劑治療慢性腎臟病患者的鐵質缺乏，但對於未接受透析病患，則可嘗試使用 1-3 個月口服鐵劑³⁸。靜脈注射鐵劑常見的副作用包括過敏性休克 (anaphylaxis) 或過敏反應，但較新的劑型已明顯減少發生機會。低血磷也是一個可能發生的副作用，機轉與體內 FGF-23 (fibroblast growth factor 23) 增加導致磷流失有關，因此給藥前需留意患者的血磷濃度，針對高風險患低血磷者應考慮更換劑型。另一個風險是感染⁶⁰。REVOKE (the randomized trial to evaluate intravenous and oral iron in chronic kidney disease) 試驗發現靜脈注射鐵劑相較口服鐵劑的感染風險較高，心血管風險也增加，可能與鐵產生的氧化壓力導致內皮破壞相關⁶¹。但這個結果與 FIND-CKD (Ferinject® assessment in patients with Iron deficiency anaemia and Non-Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease) 以及 PIVOTAL (Proactive IV Iron Therapy in Haemodialysis Patients) 試驗的結果相反^{62,63}。鐵劑治療是否增加感染風險目前尚未有定論，但 KDIGO 建議在活動性感染 (active infection) 時應該避免使用靜脈注射鐵劑³⁸。

鐵劑治療劑量依據個別患者的鐵缺乏量而定，可根據血紅素濃度的變化、失血狀況、TSAT、ferritin、對紅血球生成刺激劑治療的反應、紅血球生成刺激劑的劑量和病患臨床狀況調整³⁸。但通常認為靜脈注射鐵超過每年 3 克容易增加鐵質過量的風險。鐵質過量是指靜脈注射的鐵含量超過 transferrin 的結合能力，導致

血漿鐵增加，形成氧自由基，過度的氧化壓力造成細胞損傷。過量鐵質也容易沈積於組織，造成肝硬化、內分泌失調、皮膚色素沉著、心肌病變和免疫失調等²⁸。hepcidin 和 ferritin 的血漿濃度可能與心血管風險相關⁶⁴。ERBP 指引建議不論有無接受透析的慢性腎臟病病患，都應維持 TSAT 不超過 30%，ferritin 不超過 500 $\mu\text{g/L}$ ⁴¹。NICE 指引建議維持 ferritin 在 800 $\mu\text{g/L}$ 以下⁴³。一些試驗探討了鐵劑治療劑量與安全性的關聯。DRIVE (the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin) 試驗顯示在 ferritin 500-1200 $\mu\text{g/L}$ 且 TSAT $\leq 25\%$ 的病患，繼續鐵劑治療仍然優於不治療⁶⁵。IRON-CKD 試驗認為注射鐵劑沒有造成氧化壓力和發炎標記上升⁶⁶。PIVOTAL 試驗則顯示補充鐵劑可能有額外的心血管益處，治療目標維持在 ferritin $< 700 \mu\text{g/L}$ 或是 TSAT $\leq 40\%$ 仍然有足夠的安全性⁶³。慢性腎臟病患者鐵劑治療的主要試驗統整如表二所示。

在慢性腎臟病但無合併貧血的患者身上，沒有指引對此作出治療的建議。但根據在心臟衰竭患者的試驗結果，不論病患有無貧血，給予鐵劑治療都可以改善患者的住院率、心臟功能和生活品質⁶⁷。雖然研究表示鐵質缺乏與慢性腎臟病患者的預後相關，且此影響獨立於患者的血紅素濃度。然而，針對患有鐵質缺乏但無貧血的慢性腎臟病患者，Iron and the Heart 和 Iron and Muscle 兩項試驗測量了鐵劑治療對於患者的活動能力、生活品質和整體功能，目前的試驗結果無法證實鐵劑治療可以改善患者的預後^{68,69}。現有的研究結果統整如表三。

結論

慢性腎臟病患者及透析患者經常合併鐵質缺乏。不論是絕對鐵質缺乏或功能性鐵質缺乏，都與不良預後相關，且結果不受血紅素高低的影響。慢性腎臟病患者的鐵劑治療主要目的仍是改善貧血，目前的試驗結果無法證實鐵劑治療可以改善預後。未來仍需更多隨機對照試驗來證實鐵劑治療對於患有鐵質缺乏的慢性腎臟病患者的影響，不論有無合併貧血。

表二：鐵劑治療在慢性腎臟病患者合併缺鐵性貧血的臨床試驗

試驗名稱 / 作者	年份	研究族群	人數	介入方式	介入時間	主要結果	安全性
DRIVE ⁶⁵	2007	HD-CKD	134	ferric gluconate 125mg x8 versus Placebo	5 週	在 ferritin 高於 500µg/L 且 TSAT ≤ 25% 的病患，給予鐵劑治療可提高血紅素 (between-group difference 0.5 g/dl, 95% CI 0.1-1.0, <i>p</i> = 0.028)	無
FIND-CKD ⁶²	2014	NDD-CKD 未使用 ESAs	626	IV FCM higher dose versus IV FCM lower dose versus Oral iron	52 週	高劑量 FCM 組延遲使用 ESAs 或發生貧血事件 (Hb trigger) 的時間 (HR 0.65, 95% CI 0.44-0.95, <i>p</i> = 0.026)	腎臟毒性、心血管事件、感染沒有差異
REPAIR-IDA ⁷⁶	2014	NDD-CKD	2584	FCM 750 mg x2 in 1 week versus IS 200 mg x5 in 2 weeks	1-2 週	平均血紅素上升程度在 FCM 組較高 (treatment difference 7.60%, 95% CI 3.63-11.57%)	全因死亡率、心肌梗塞、中風機率沒有差異。 FCM 組易有暫時高血壓
REVOKE ⁶¹	2015	stage 3/4 CKD	136	IV IS 200mg x5 in 2 weeks versus Oral ferrous sulfate 325mg TID for 8 weeks	2-8 週	兩組間腎絲球過濾率變化沒有顯著差異 (between-group difference -0.35 ml/min/1.73 m ² /year, 95% CI -2.9-2.3, <i>p</i> = 0.79)	心血管事件和感染在 IV 組較高
PIVOTAL ⁶³	2019	HD-CKD	2141	IS higher dose versus IS lower dose	約 4 年	高劑量組的重度心血管不良事件風險較低 (HR 0.85, 95% CI 0.73-0.99, <i>p</i> < 0.001 for noninferiority, <i>p</i> = 0.04 for superiority)	高劑量組心血管事件、住院率和死亡率較低。 感染沒有差異
IRON-CKD ⁶⁶	2021	NDD-CKD	40	Iron dextran 200 mg versus IS 200 mg versus FDI 200 mg or 1000 mg	1 次	注射鐵劑沒有造成氧化壓力和發炎標記上升	無
FERWON-NEPHRO ⁷⁷	2021	NDD-CKD	1538	IIM 1000 mg versus IS 200 mg x5 in 2 weeks	2 週	IIM 組血紅素上升程度較高 (第四週 difference 0.15, 95% CI 0.02-0.28, <i>p</i> = 0.021)	嚴重過敏反應沒有差異 心血管事件在 IIM 組較低

DRIVE: Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin

REPAIR-IDA:

FIND-CKD: Ferinject® assessment in patients with Iron deficiency anaemia and Non-Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease

PIVOTAL: Proactive IV Iron Therapy in Haemodialysis Patients

REPAIR-IDA: Randomized Evaluation of efficacy and safety of ferric carboxymaltose in Patients with iron deficiency Anaemia and Impaired Renal function

REVOKE: Randomized Trial to Evaluate IV and Oral Iron in CKD

FACIT: Ferumoxytol for Anemia of CKD Trial

HD-CKD: hemodialysis chronic kidney disease

NDD-CKD: non-dialysis-dependent chronic kidney disease

IV: intravenous

IS: iron sucrose

FCM: ferric carboxymaltose

FDI: ferric derisomaltose

IIM: iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose

ESAs: erythropoiesis-stimulating agents

表三：鐵劑治療在慢性腎臟病患者合併無貧血鐵質缺乏的臨床試驗

試驗名稱	年份	研究族群	人數	介入方式	介入時間	主要試驗終點 (primary outcome)	次要試驗終點 (secondary outcome)	試驗結果
Iron and the Heart ⁶⁸	2021	stage 3-5 CKD	54	FDI 1000 mg versus Placebo	三個月	六分鐘步行距離在 一個月 / 三個月後 的變化	TSAT 及 SF 血紅素濃度 生活品質 (KDQOL-36 及 MLHF) 副作用	主要試驗終點 6MWT 距離沒有差異 (第三個月變化 mean 6.0 (SD 89.1) versus mean 1.9 (SD 111.2), $p = 0.895$) 血紅素濃度沒有差異 TSAT 及 SF 在 FDI 組顯著上升 其他次要試驗終點沒有差異 鐵劑治療相關副作用沒有差異
Iron and Muscle ⁶⁹	2023	stage 3/4 CKD	75	FCM 1000 mg versus Placebo	三個月	六分鐘步行距離在 四週後的變化	六分鐘步行距離在十二 週的變化 TSAT 及 SF 血紅素濃度 腎功能指標 肌肉力量 整體功能 (sit-to-stand test) 生活品質 (KDQOL-36) 副作用	主要試驗終點沒有差異 (difference mean -4 (SD 71) versus 14 (SD 37), $p = 0.261$) 血紅素濃度、TSAT 及 SF 在 FCM 組顯著上升 其他次要試驗終點沒有差異 鐵劑治療相關副作用沒有差異

FDI: ferric derisomaltose
FCM: ferric carboxymaltose
TSAT: transferrin saturation
SF: serum ferritin
KDQOL-36: The Kidney Disease Quality of Life 36-item short form survey
MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

參考文獻

1. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133(1):30-9.
2. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int* 2021;99(6):1280-95.
3. Wish JB, Anker SD, Butler J, Cases A, Stack AG, Macdougall IC. Iron Deficiency in CKD Without Concomitant Anemia. *Kidney Int Rep* 2021;6(11):2752-62.
4. Cappellini MD, Scaramellini N, Motta I. Iron status in chronic inflammatory disease: therapeutic implications. *Pol Arch Intern Med* 2023;133(2):16430.
5. Filippatos G, Ponikowski P, Farmakis D, et al. Association Between Hemoglobin Levels and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency: An AFFIRM-AHF Subgroup Analysis. *Circulation* 2023;147(22):1640-53.
6. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Lond)* 2021;21(2):107-13.
7. Punj S, Ghafourian K, Ardehali H. Iron deficiency and supplementation in heart failure and chronic kidney disease. *Mol Aspects Med* 2020;75:100873.
8. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014;19(2):164-74.
9. Sawicki KT, De Jesus A, Ardehali H. Iron Metabolism in Cardiovascular Disease: Physiology, Mechanisms, and Therapeutic Targets. *Circ Res* 2023;132(3):379-96.
10. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance--systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients* 2013;5(8):3034-61.
11. Ganz T, Nemeth E. Iron Balance and the Role of Hepcidin in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016;36(2):87-93.
12. Worthen CA, Enns CA. The role of hepatic transferrin receptor 2 in the regulation of iron homeostasis in the body. *Front Pharmacol* 2014;5:34.
13. Enns CA, Weiskopf T, Zhang RH, et al. Matriptase-2 regulates iron homeostasis primarily by setting the basal levels of hepatic hepcidin expression through a nonproteolytic mechanism. *J Biol Chem* 2023;299(10):105238.
14. Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:14-8.
15. Kanamori Y, Sugiyama M, Hashimoto O, Murakami M, Matsui T, Funaba M. Regulation of hepcidin expression by inflammation-induced activin B. *Sci Rep* 2016;6:38702.
16. Panwar B, Gutierrez OM. Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016;36(4):252-61.
17. Coffey R, Ganz T. Erythroferrone: An Erythroid Regulator of Hepcidin and Iron Metabolism. *Hemasphere* 2018;2(2):e35.
18. Tomasz G, Ewa W, Jolanta M. Biomarkers of iron metabolism in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2021;53(5):935-44.
19. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016;387(10021):907-16.
20. Cacoub P, Choukroun G, Cohen-Solal A, et al. Iron deficiency screening is a key issue in chronic inflammatory diseases: A call to action. *J Intern Med* 2022;292(4):542-56.
21. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(3):456-68.
22. Ding X, Sun S, Zhang J, et al. Ferric citrate for the treatment of hyperphosphatemia and iron deficiency anaemia in patients with NDD-CKD: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2024;15:1285012.
23. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol* 2019;142(1):44-50.
24. van der Weerd NC, Grooteman MP, Nube MJ, ter Wee PM, Swinkels DW, Gaillard CA. Hepcidin in chronic kidney disease: not an anaemia management tool, but promising as a cardiovascular biomarker. *Neth J Med* 2015;73(3):108-18.
25. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int J Mol Sci* 2020;21(3):725.
26. Ebert T, Neytchev O, Witasz A, Kublickiene K, Stenvinkel P, Shiels PG. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Antioxid Redox Signal* 2021;35(17):1426-48.
27. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med* 2019;381(12):1148-57.
28. Portoles J, Martin L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:642296.
29. Del Vecchio L, Minutolo R. ESA, Iron Therapy and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia? *J Clin Med* 2021;10(4):839.
30. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(1):129-36.
31. Cho ME, Hansen JL, Peters CB, Cheung AK, Greene T, Sauer BC. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96(3):750-60.
32. Yu PH, Chao YL, Kuo IC, et al. The Association between Iron Deficiency and Renal Outcomes Is Modified by Sex and Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 1-4. *J Pers Med* 2023;13(3):521.
33. Guedes M, Muenz D, Zee J, et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with worse physical health-related quality of life in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients with or without anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(9):1694-703.
34. Guedes M, Muenz DG, Zee J, et al. Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis

- CKD Patients, with or without Anemia. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(8):2020-30.
35. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021;397(10270):233-48.
 36. Zhu XY, Wu TT, Wang HM, et al. Correlates of Nonanemic Iron Deficiency in Restless Legs Syndrome. *Front Neurol* 2020;11:298.
 37. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92(10):1068-78.
 38. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2(4):288-91.
 39. Masini G, Graham FJ, Pellicori P, et al. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(4):341-51.
 40. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation* 2018;138(1):80-98.
 41. Locatelli F, Barany P, Covic A, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1346-59.
 42. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol* 2017;18(1):345.
 43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203]. London: NICE; 2021 Aug. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
 44. Karagulle M, Gunduz E, Sahin Mutlu F, Olga Akay M. Clinical significance of reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Turk J Haematol* 2013;30(2):153-6.
 45. Kee YK, Jeon HJ, Oh J, Shin DH. Hypochromic red cells as predictors of anemia in patients undergoing hemodialysis: an observational retrospective study. *Sci Rep* 2021;11(1):24215.
 46. Auerbach M, Staffa SJ, Brugnara C. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and Responsiveness to Iron Therapy. *Mayo Clin Proc* 2021;96(6):1510-9.
 47. Dinh NH, Cheanh Beaupha SM, Tran LTA. The validity of reticulocyte hemoglobin content and percentage of hypochromic red blood cells for screening iron-deficiency anemia among patients with end-stage renal disease: a retrospective analysis. *BMC Nephrol* 2020;21(1):142.
 48. Aghsaefard Z, Alizadeh R, Bagheri N. Association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and iron profile in chronic renal disease. *Arch Physiol Biochem* 2022;128(3):703-7.
 49. Kim IY, Kim JH, Lee DW, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with iron status in anemic patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(1):28-34.
 50. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation* 2017;136(15):1374-83.
 51. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36(11):657-68.
 52. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361(25):2436-48.
 53. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. *Heart Lung Circ* 2015;24(7):686-95.
 54. Bazeley JW, Wish JB. Recent and Emerging Therapies for Iron Deficiency in Anemia of CKD: A Review. *Am J Kidney Dis* 2022;79(6):868-76.
 55. Womack R, Berru F, Panwar B, Gutierrez OM. Effect of Ferric Citrate versus Ferrous Sulfate on Iron and Phosphate Parameters in Patients with Iron Deficiency and CKD: A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(9):1251-8.
 56. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(4):645-52.
 57. Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, Pellegrino AM, Petruzzelli LA, Pisani A. Oral Sucrosomial(R) iron versus intravenous iron for recovering iron deficiency anaemia in ND-CKD patients: a cost- minimization analysis. *BMC Nephrol* 2020;21(1):57.
 58. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(5):1599-607.
 59. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, Bolignano D, Webster AC, Craig JC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2(2):CD007857.
 60. Kassianides X, Hazara AM, Bhandari S. Improving the safety of intravenous iron treatments for patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20(1):23-35.
 61. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(4):905-14.
 62. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075-84.
 63. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;380(5):447-58.
 64. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney

- Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89(1):28-39.
65. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):975-84.
66. Kassianides X, Gordon A, Sturme R, Bhandari S. The comparative effects of intravenous iron on oxidative stress and inflammation in patients with chronic kidney disease and iron deficiency: a randomized controlled pilot study. *Kidney Res Clin Pract* 2021;40(1):89-98.
67. Zhou X, Xu W, Xu Y, Qian Z. Iron Supplementation Improves Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Am J Med* 2019;132(8):955-63.
68. Bhandari S, Allgar V, Lamplugh A, Macdougall I, Kalra PA. A multicentre prospective double blinded randomised controlled trial of intravenous iron (ferric Derisomaltose (FDI)) in Iron deficient but not anaemic patients with chronic kidney disease on functional status. *BMC Nephrol* 2021;22(1):115.
69. Greenwood SA, Oliveira BA, Asgari E, et al. A Randomized Trial of Intravenous Iron Supplementation and Exercise on Exercise Capacity in Iron-Deficient Nonanemic Patients With CKD. *Kidney Int Rep* 2023;8(8):1496-505.
70. Macginley R, Walker R, Irving M. KHA-CARI Guideline: use of iron in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2013;18(12):747-9.
71. Babaei M, Shafiei S, Bijani A, Heidari B, Hosseini SR, Vakili Sadeghi M. Ability of serum ferritin to diagnose iron deficiency anemia in an elderly cohort. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39(3):223-8.
72. Fertrin KY. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020(1):478-86.
73. Amir N, Md Noor S, Subbiah I, Osman M, Seman Z. Percentage of hypochromic red cells as a potential screening test to evaluate iron status in blood donors. *Int J Lab Hematol* 2019;41(3):418-23.
74. Margetic S, Topic E, Tesija-Kuna A, Vukasovic I. Soluble serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in anemia of chronic kidney disease. *Dialysis & Transplantation* 2006;35(8):520-43.
75. Nalado AM, Olorunfemi G, Dix-Peek T, et al. Hepcidin and GDF-15 are potential biomarkers of iron deficiency anaemia in chronic kidney disease patients in South Africa. *BMC Nephrol* 2020;21(1):415.
76. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):833-42.
77. Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, Belo D, Thomsen LL, Wolf M. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(1):111-20.

Iron Deficiency in Patients with Chronic Kidney Disease: New Advances in Etiology, Diagnosis and Treatment

Kuan-Jung Chiu^{1,2}, Pei-Hua Yu³, Ping-Hsun Wu^{3,4}

¹School of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung

*²Division of General Internal Medicine,
Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan*

*³Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

*⁴Faculty of Medicine, College of Medicine,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Iron deficiency anemia is common in chronic kidney disease (CKD) patients. Recent findings indicate that iron deficiency (ID) might be differentiated independently of anemia by evaluating both its pathophysiology and clinical outcomes. Iron is an essential component of hemoglobin and various enzymes of biochemical reactions in the body. Hepcidin is the key regulator of iron homeostasis, controlling iron absorption in the intestines and its release from tissues through its interaction with the iron channel protein, ferroportin. Hepcidin is influenced by Iron levels, inflammatory responses, erythropoiesis, and hypoxia. ID in CKD patients can be divided into two types: absolute iron deficiency due to insufficient intake and blood loss, and relative iron deficiency due to chronic inflammation and supply-demand imbalances. Both types of iron deficiency are associated with poor prognosis. The symptoms of ID are nonspecific, including fatigue, dry mouth, and dizziness. The common biomarkers used in ID diagnosis include transferrin saturation (TSAT) and ferritin, although they are susceptible to chronic inflammation. Novel and more stable biomarkers are emerging. The primary aim of iron therapy in CKD patients remains improving anemia. Further trials are needed to recognize the effects of iron therapy in non-anemic CKD patients.