·综 述·

肾性贫血的诊治进展

余雯枫，余　毅*
（中国人民解放军福州总医院血液净化科，福州 350025）

摘要：贫血可加速慢性肾脏病（CKD）进展，增加患者住院率、死亡率，影响 CKD 患者生存质量，是 CKD 患者并发心血管疾病的独立危险因素，同时肾性贫血又是 CKD 患者常见的并发症之一，改善 CKD 患者的贫血状况具有重要的临床意义。本文综述肾性贫血的原因、诊断及治疗进展。

关键词：慢性肾脏病（CKD）；肾性贫血；促红细胞生成素；低氧诱导因子；铁调素
中图分类号：R556.9；R973^{+}.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）03-0211-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.03.014

Progress of diagnosis and treatment on renal anemia

YU Wen-feng, YU Yi*
（*Department of Blood Purification, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou 350025, China*）

Abstract: Renal anemia is the common complication of chronic kidney disease（CKD）, which causes the decline of renal function and the increased anemia. Anemia can accelerate the progress of CKD and affect the life quality of CKD patients and increase the mortality as well. Anemia is one of independent risk factors in CKD patients with cardiovascular disease. To improve the anemia status of CKD patients is of important clinical significance. This review summarizes the progress in etiology of renal anemia and its diagnosis and treatment.

Key words: chronic kidney disease（CKD）; renal anemia; erythropoietin; hypoxia-inducible factor; hepcidin

肾性贫血是慢性肾脏病（CKD）患者常见的并发症之一，且随着肾功能的下降，贫血的发生率逐渐增加。有研究显示，大约在肾小球滤过率（GFR）小于 60 ml/（min·1.73 m^2）时，贫血的发生率即显著升高[1]。CKD 肾功能的衰退和铁代谢紊乱可引起促红细胞生成素（EPO）的相对或绝对的不足；尿毒症患者血浆中存在的某些毒性物质可干扰红细胞的生成和代谢，从而导致肾性贫血的发生[2]。肾性贫血在终末期肾脏病（ESRD）患者中普遍存在，根据国内 CKD 患者贫血患病现况调查显示，非透析的 CKD 患者贫血发病率为 51.5%，其中 CKD 5 期的非透析患者贫血发生率大于 90%；进入透析的 CKD 患者贫血发生率高达 98.2%[3-4]。贫血可加速 CKD 的进展，增加住院率和死亡率，显著影响 CKD 患者的生存质量，是 CKD 患者并发心血管疾病的独立危险因素[5]，因此改善 CKD 患者的贫血状况具有重要的临床意义。本文就肾性贫血原因、诊断及治疗进展做如下综述。

1　肾性贫血的原因

1.1　促红细胞生成素缺乏

EPO 绝对或相对不足导致的红细胞寿命缩短是引起贫血的主要原因。大约 90% EPO 由肾小管旁间质细胞中的管周成纤维细胞（REPC）合成，机体缺

收稿日期：2017-10-11；**修回日期：**2018-01-11
作者简介：余雯枫，住院医师，硕士研究生，研究方向：慢性肾脏病基础与临床。
通信作者：余　毅，主任医师，教授，硕士生导师，研究方向：慢性肾脏病血管钙化。
基金项目：福建省科技计划重点项目（编号：2013Y0069）。

氧时可刺激肾脏氧感受器促进 EPO 的生成。EPO 主要作用于 EPO 受体，能加速骨髓红系祖细胞生长、增殖，促进血红蛋白的合成，抑制红系祖细胞的凋亡，是红细胞生成及成熟的主要调控因子[6]。CKD 患者由于肾功能衰退及肾脏组织的纤维化，导致肾脏内分泌功能受损，EPO 的合成量明显减少。尿毒症患者血浆中某些毒素可抑制 EPO 活性，干扰红细胞的生成，以及体内微炎症状态、铁代谢紊乱等也可导致 EPO 的相对缺乏。

1.2 铁缺乏及铁代谢异常

CKD 患者由于疾病因素食物摄入受限，且绝大部分 CKD 患者存在食欲减退、胃肠吸收功能受损，加之频繁抽血检验、血液透析患者透析器反复少量血液丢失，以及凝血机制异常引起的消化道出血等均造成绝对性铁缺乏。红细胞生成刺激剂（ESA）的使用使红细胞生成速度超过正常生理情况，加速了循环池中铁的消耗。另外，患者体内的微炎症状态以及氧化应激增强，刺激铁调素的产生，后者通过促进巨噬细胞吞噬并降解转铁蛋白，以及直接结合于转铁蛋白使其在溶酶体中降解，从而使铁被滞留在铁储存细胞中，导致铁的利用不足，引起相对性铁缺乏[7]。

1.3 继发性甲状旁腺功能亢进

进入透析的 CKD 患者普遍存在钙磷代谢紊乱，出现继发性甲状旁腺功能亢进，高水平的全段甲状旁腺激素（iPTH）可抑制体内红系祖细胞集落刺激因子的产生，使红系祖细胞增殖及分化障碍。iPTH 升高引起骨代谢紊乱，进而影响骨髓造血微环境，抑制造血干细胞的活化，使红细胞生成减少。iPTH 通过激活红细胞膜钙泵活性，引起红细胞内钙离子增加，增加红细胞脆性，从而加速溶血。iPTH 还可抑制 Na^+-K^+-ATP 酶的活性，干扰能量代谢，导致红细胞寿命缩短[8]。除此之外，iPTH 还可直接或间接影响 EPO 生成与释放，降低对 EPO 治疗的反应性，使 CKD 患者出现 EPO 抵抗。一项回顾性研究显示，在血液透析患者中血红蛋白的水平与 iPTH 呈负相关，高水平的 iPTH 可增加患者的 ESA 用量[9]。

1.4 透析不充分及其他

透析不充分所蓄积于体内的毒素可使红细胞膜上的 Na^+-K^+-ATP 泵功能障碍，还可使红细胞糖酵解受抑，干扰红细胞能量代谢，以及导致红细胞的膜组成和特性发生改变，红细胞脆性增加、表面负电荷减少和顺应性下降，导致红细胞寿命缩短。另外，维生素及叶酸摄入不足、自身免疫性疾病的活动、透析因素及频繁抽血检验导致的失血等均可加重贫血。

2 肾性贫血的诊断与评估

2.1 贫血的诊断

在诊断肾性贫血时需要酌情考虑海拔高度对血红蛋白（Hb）的影响。2012 年《改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）临床实践指南》（以下简称 KDIGO 指南）中提出在海平面水平地区成年人和大于 15 岁青少年 CKD 患者贫血的诊断标准为：男性 Hb ＜ 13.0 g/dl（130 g/L）和女性 Hb ＜ 12.0 g/dl（120 g/L）；低于 15 岁 CKD 患儿贫血的诊断标准为：0.5 ～ 5 岁者 Hb ＜ 11.0 g/dl（110 g/L），5 ～ 12 岁者 Hb ＜ 11.5 g/dl（115g/L），12 ～ 15 岁者 Hb ＜ 12.0 g/dl（120 g/L）[10]。

2.2 贫血评估的频率

2012 年 KDIGO 指南建议，无贫血病史的 CKD 患者，CKD 1 ～ 2 期者当临床症状提示贫血时应检测 Hb 浓度，CKD 3 期者每年至少检测 1 次，CKD 4 ～ 5 期非透析者每年至少检测 2 次，CKD 5 期和透析患者至少每 3 个月检测 1 次；有贫血病史的 CKD 患者，不论是否使用 EPO 治疗，CKD 3 ～ 5 期非透析和 CKD 5 期腹膜透析患者至少每 3 个月检测 1 次，CKD 5 期血液透析患者至少每月检测 1 次[10]。《肾性贫血诊断和治疗中国专家共识（2014 修订版）》中所建议的贫血评估频率与此相同[11]。

2.3 评估贫血治疗前的实验室指标

贫血治疗开始前应做以下实验室指标评估：Hb 浓度、平均红细胞体积（MCV）、平均血红蛋白量（MCH）、平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）、白细

胞计数及分类、血小板计数、网织红细胞计数、血清铁蛋白（SF）和血清转铁蛋白饱和度（TSAT）。另外，检测血清及红细胞叶酸和血清维生素 B_{12}、骨髓穿刺和粪便隐血等检查均有助于明确病因。ESRD 透析患者普遍存在微炎症状态，因此，2017 年《英国肾脏病协会肾性贫血实践指南》建议在贫血治疗前评估 C 反应蛋白（CRP）水平[12]。

3　肾性贫血治疗的靶目标

2004 年《欧洲肾脏最佳实践指南（EBPG）》认为，肾性贫血治疗中 Hb 的目标值应＞ 110 g/L，无并发症的患者未设定 Hb 的上限值。美国国家肾脏基金会 - 肾脏病预后质量倡议（NKF-K/DOQI）发布的《肾性贫血临床实践指南》中，建议肾性贫血患者的 Hb 的目标范围为 110 ～ 120 g/L，血细胞比容（Hct）控制在 33% ～ 36%[13]。随后一系列的临床研究提示，过高的 Hb 靶目标并不能使患者更多受益，反而可能增加患者的死亡风险。CHOIR 研究评价了 CKD 3 ～ 4 期患者到达复合终点（死亡、心肌梗死、因充血性心力衰竭而住院治疗或脑卒中）的时间，该研究结果显示，高水平 Hb 组与低水平 Hb 组相比，患者获益的增加幅度两者差异并无统计学意义[14]。2007 年 K/DOQI 对肾性贫血患者的 Hb 目标值进行了更新，限定了靶目标上限，推荐使用 ESA 治疗的患者，Hb 靶目标值为 110 ～ 120 g/L，且不可超过 130 g/L。2012 年 KDIGO 指南基于 TREAT 研究等临床研究的结果，在更多循证证据的基础上，提出在肾性贫血患者使用 ESA 维持治疗时，Hb 不可大于 115 g/L；对所有使用 ESA 的患者，推荐 Hb 不应大于 130 g/L；对有恶性肿瘤史的 CKD 患者，推荐应谨慎使用 ESA 治疗；指南还指出 Hb 的靶目标应个体化，部分患者在 Hb 大于 115 g/L 时，可能会改善生活质量[10]。《肾性贫血诊断和治疗中国专家共识（2014 修订版）》，建议 Hb 靶目标≥ 110 g/L，不推荐超过 130 g/L[11]。2017 年《英国肾脏病协会肾性贫血实践指南》中，Hb 靶目标的上下限均较前指南推荐的更低，指南建议接受 ESA 治疗的成年 CKD 患者，Hb 靶目标值为 100 ～ 120 g/L[12]。从指南对 Hb 靶目标的修订可以明确，高 Hb 靶目标水平并不能给患者带来更多好处，反而可能增加临床不良事件的发生，同时靶目标的制定应个体化，根据患者个体情况，在指南推荐的范围内进行调整。

4　肾性贫血的治疗

4.1　红细胞生成刺激剂

ESA 是临床上治疗肾性贫血的主要药物，自 1989 年进入临床后，极大程度上改善了肾性贫血的治疗效果，使大部分患者免于接受输血治疗。对于开始 ESA 治疗时机，2012 年 KDIGO 指南中建议治疗前需先纠正所有可能导致贫血的原因，评估患者的治疗风险[10]。成年 CKD 5 期透析患者 Hb ＜ 90 g/L 时，输血风险增高，为避免 Hb ＜ 90 g/L，指南建议成年 CKD 5 期透析患者在 Hb 90 ～ 100 g/L 时开始使用 ESA 治疗。指南建议 CKD 5 期行血液透析的肾性贫血者 ESA 常用的给药方法为静脉或皮下给药。静脉给药生物利用度较皮下给药高，但维持靶目标 Hb 所需要，静脉给药剂量高于皮下给药所需剂量 15% ～ 50%，且皮下给药的有效血药浓度维持时间较长。给药方式的选择，应综合患者的意愿、治疗风险、医疗费用等综合评估后决定。

4.1.1　重组人促红细胞生成素（rHu-EPO）

rHu-EPO 是第一代 ESA，每周需给药 2 ～ 3 次，皮下注射半衰期（19 ～ 24 h）较静脉注射长（6 ～ 8 h）[15]。《肾性贫血诊断和治疗中国专家共识（2014 修订版）》建议肾性贫血患者 rHu-EPO 初始治疗剂量为 50 ～ 100 IU/kg（每周 3 次）或 10 000 IU（每周 1 次），皮下或静脉给药均可；初始治疗期间，使用剂量的调整为每月 1 次，Hb 未达目标值可每次增加 20 IU/kg（每周 3 次）或 10 000 IU（每 2 周 3 次）；在 Hb 接近 130 g/L 时，剂量应减少 25%，2 周内 Hb 水平升高＞ 10 g/L，剂量应减少 25%[11]。近期的一项研究认为，rHu-EPO 联合左卡尼汀使用，可减少血液透析的肾性贫血患者所需的 rHu-EPO 剂量，并可改善对 rHu-EPO 的治疗反应[16]。rHu-EPO 的常见不良反应包括

高血压、癫痫、透析通路血栓、高钾血症、肌痛及输液样反应、高钙血症以及过敏反应等，少数情况下可出现由于 Hb 纠正过快或过高导致静脉血栓形成。rHu-EPO 还有诱发 EPO 抗体产生的可能，可导致纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA），其导致的贫血比肾性贫血更为严重。

4.1.2 新型红细胞生成刺激蛋白

比起第一代 ESA，第二代 ESA 达依泊汀 α 唾液酸碳水化合物含量更为丰富，分子量更高，半衰期比 rHu-Epo 延长 3 倍（静脉注射 25 h，皮下注射 48 h），体内活性增强。达依泊汀 α 的推荐剂量是每周 2.25 g/kg，肾性贫血患者可每周注射 1 次或每 2 周注射 1 次。达依泊汀 α 不良反应与 rHu-EPO 相似，但 PRCA 发生率很低。TREAT 研究结果显示，达依泊汀 α 并不能减少终点事件的发生，却有增加脑卒中事件的发生危险 [17]。

4.1.3 持续性红细胞生成素受体激动剂（CERA）

CERA 被称为第三代 ESA，接受血液透析的患者 CERA 的血浆半衰期比达依泊汀 α 与 rHu-EPO 更长。CERA 与 EPO 受体亲合力低、结合慢、分解快，可每 2 ～ 4 周给药 1 次。另外，由于聚乙二醇化降低 CERA 的免疫原性和抗原性，因此其免疫原性减弱。目前，使用 CERA 治疗的患者体内尚未检测出 CERA 抗体，提示，CERA 的应用更为安全。国内一项研究表明，CERA 每 4 周给药 1 次在纠正贫血及维持疗效与短效 EPO 作用相当，且 CERA 因长效半衰期及满意的 Hb 反应率使其在用药便利性方面具明显优势 [18]。国外一项随机对照研究比较了达依泊汀 α 与 CERA 在非透析 CKD 患者中的治疗效果，与达依泊汀 α 组相比，CERA 组的第 4 周网织红细胞数显著增加，且 Hb 水平从第 8 周显著增加，早于达依泊汀 α 组（24 周）[19]。CERA 每 4 周 1 次的给药间隔在维持 Hb 稳定性方面更具优势，并且能简化贫血管理，提高患者的依从性。CERA 最常见的不良反应为高血压、头痛、腹泻、上呼吸道感染等，目前尚无使用 CERA 导致 PRCA 的报道。

4.1.4 EPO 类似活性肽

聚乙二醇化肽类化合物 peginesatide 具备与 EPO 类似的体内与体外活性，为利用合成化学技术制备的 EPO 类似活性肽，可避免昂贵的重组 DNA 技术，与 EPO 不具备任何同源序列。与其他 ESA 相比，peginesatide 具有弱免疫原性以及低成本等优点。前期临床研究发现，peginesatide 在 CKD 非透析患者治疗中，有增加心血管事件发生率和死亡率的风险，故 peginesatide 在 2012 年 2 月于美国上市仅限用于 CKD 透析患者贫血的治疗。然而，由于无法解释的严重药物不良反应，2013 年 2 月 peginesatide 从市场上撤出 [20]。

4.2 补充铁剂治疗

缺铁是导致肾性贫血的主要原因之一，肾性贫血患者体内通常存在绝对铁缺乏（SF ＜ 100 μg/L）和功能性铁缺乏（SF 正常或增高，TSAT ＜ 20%）。由于体内铁缺乏，不少肾性贫血患者即使使用足量的 ESA 也难以纠正贫血，且 ESA 的使用可加速循环池中铁的消耗，因此补充铁剂是改善贫血的重要治疗措施之一。2012 年 KDIGO 指南建议，当 SF ≤ 500 μg/L 且 TSAT ≤ 30%，即可开始铁剂治疗。补充铁剂治疗时要对患者铁状况指标、Hb 水平及 ESA 治疗反应进行综合分析决定，临床上常用的铁状况评估指标有：红细胞计数、网织红细胞计数、血清铁、SF、TSAT 和总铁结合力等。临床上铁剂主要有口服与静脉给药两种方式。非透析的 CKD 患者可先予口服铁剂治疗纠正缺铁，推荐补充铁元素一日 200 mg，治疗 1 ～ 3 个月未达补铁目标者改为铁剂静脉给药。静脉给药的铁剂主要有蔗糖铁、右旋糖酐铁和葡萄糖酸铁等注射剂。与口服铁剂相比，静脉铁剂能更好地改善贫血患者的铁缺乏状态，明显改善贫血，但静脉补充铁剂有引起过敏反应、加重心血管疾病和感染的风险 [21]。除此之外，静脉补铁还可能导致机体氧化应激及微炎症状态加剧 [22]。国外一项开放性、多中心、前瞻性的随机对照研究，对 626 例非透析的肾性贫血患者进行了为期 56 周的研究，比较

了静脉注射羧基麦芽糖铁与口服硫酸亚铁在肾性贫血中的治疗效果，研究结果显示，与口服铁剂相比，静脉注射羧基麦芽糖铁能快速达到并维持 Hb 目标水平，并延缓或减少了其他贫血治疗（包括 ESA）的需要[23]。

近年新型铁剂不断出现，羧基麦芽糖铁是多核羧基麦芽糖氢氧化物复合物，具有大剂量应用时不会释放大量游离铁离子的特点，过敏反应发生率低。纳米氧化铁在 2009 年被美国食品药品管理局（FDA）批准用于肾性贫血的治疗。国外一项随机对照研究结果显示，纳米氧化铁与蔗糖铁两者纠正贫血的效果及不良反应发生率无明显差异[24]。焦磷酸枸橼酸铁是一种可通过透析液将铁离子传递给转铁蛋白而促进红细胞的生成的水溶性铁盐，2015 年 FDA 批准焦磷酸枸橼酸铁用于血液透析患者铁缺乏的治疗，但仍需在大规模临床应用中进一步观察其安全性及有效性。

4.3 低氧诱导因子（HIF）稳定剂

HIF 是一种能对低氧浓度做出应答并激活特定基因转录的细胞因子。HIF 是由 α 亚基和 β 亚基组成的蛋白异二聚体，HIF-α 为调控低氧浓度的主要功能亚基，分为 HIF1α、2α、3α，其中 HIF2α 主要调控 EPO 合成和铁代谢。正常氧浓度下，HIF-α 在脯氨酸羟化酶（PHD）的参与下可与希佩尔 - 林道病肿瘤抑制蛋白（pVHL）结合，通过泛素 - 蛋白酶体途径降解；在缺氧条件下，PHD 活性下降，HIF-α 降解受抑制，使 HIF 信号通路激活，启动 EPO 转录，增加血浆中 EPO 水平，刺激骨髓中红细胞生成[25]。HIF-α 在铁代谢方面也具有重要作用，研究表明，低氧激活 HIF 信号通路，使肝脏铁调素合成受抑制，转铁蛋白增加，促进铁的摄取和利用[26]。PHD 可抑制 HIF 信号通路的激活，因此抑制 PHD 不仅可促进 EPO 的合成还可增加铁的吸收与利用。目前处在研发阶段的脯氨酸羟化酶抑制剂（PHI）主要有 FG-2216、FG-4592、AKB-6548、CSK1278863、BAY85-3934、JTZ-951 和 DS-1093a。其中对 FG-4592 研究最为成熟，罗沙司他是 FG-4592 代表药物。罗沙司他是目前首个口服小分子 HIF-PHI，它能够在氧分压正常的情况下，可逆性抑制 PHD，稳定 HIF-α，增加内生 EPO 及铁的利用率，同时可降低铁调素的表达。II 期临床研究显示，罗沙司他可明显增加 Hb 水平，且贫血纠正后在没有静脉铁补充情况下，可通过不同剂量及给药频率维持血红蛋白水平[27]。罗沙司他在中国的 II 期临床研究覆盖了不同的 CKD 人群，研究结果显示，其对于透析与非透析的 CKD 患者均能显著提高 Hb 水平，并改善铁代谢，观察期间未见严重不良反应。国外 II a 期临床研究期间，未见心血管事件和致死事件报道，II b 期研究中，20.4% 患者出现严重不良反应，其中 5 例患者死亡[28]。目前罗沙司他正在全球开展超过 8 000 例的 III 期临床研究。我国已经完成了两项 III 期临床研究，研究覆盖了透析与非透析的肾性贫血患者，将罗沙司他分别与 EPO α 以及安慰剂对比，结果显示，罗沙司他组平均 Hb 水平增加明显高于 EPO α 组与安慰剂组，罗沙司他对透析与非透析肾性贫血患者均能够有效升高 Hb 水平，并且不受患者体内炎症状态影响。

4.4 铁调素的调节

铁调素是一种主要在肝脏合成的小分子多肽类激素，是体内铁代谢的重要调控因子。铁调素可调控十二指肠对铁的吸收以及网状内皮细胞系统对铁的释放。铁调素与膜铁转运蛋白（FPN）结合，通过使 FPN 的泛素化降解 FPN，从而减少肠道对铁的吸收，抑制网状内皮细胞系统中的铁释放进入血液，导致血清铁水平下降。多种因素可影响铁调素的表达，在贫血、缺氧、铁不足及 EPO 增多的情况下，体内铁调素水平降低，增加肠道对铁的吸收并解除对铁储存细胞铁释放的抑制，使循环铁增多；而在炎症、EPO 抵抗、体内铁负荷超载的情况下，体内铁调素水平升高，从而抑制肠道铁的吸收及储存铁的释放，使循环铁减少。另外铁调素主要在肾脏清除，CKD 患者随着肾功能的衰退，使铁调素在体内蓄积，在维持性血液透析患者（MHD）中铁调素水平升高尤

为明显，可能与 MHD 患者体内的微炎症状态相关。铁调素水平的升高与肾性贫血的发生及其严重程度关系密切[29]。因此，降低体内铁调素的水平以及抑制铁调素的活性有可能成为治疗肾性贫血的新方法。有研究发现，25 羟维生素 D 不足与铁调素相关，25 羟维生素 D 通过调节巨噬细胞中的铁调素 - 膜铁转运蛋白轴，促进铁释放入血，CKD 患者维生素 D 状态的改善可能会降低全身性铁调素水平，并可改善 CKD 的贫血[30]。此外，erythroferrone 作为一种铁调素上游红系调控物质，目前对它的研究也倍受关注，erythroferrone- 铁调素轴与肾性贫血的治疗关系密切，铁稳态调节机制以 erythroferrone- 铁调素轴为枢纽，erythroferrone 是铁调素的上游调控者，可抑制铁调素的表达，从而增加铁吸收与铁动员[7]。因此，对 erythroferrone 的进一步研究，有望寻找到肾性贫血新的治疗策略。

5 小结

肾性贫血的发生是由多种因素综合所致，主要原因是 EPO 的缺乏，而铁剂、叶酸及维生素缺乏、继发性甲状旁腺功能亢进、透析不充分、感染和炎症等均可使贫血进一步加重。目前临床上治疗肾性贫血的药物主要为 ESA 以及铁剂，此外，改善炎症状态，控制甲状旁腺激素水平，提高透析充分性以及改变透析模式等均有助于贫血的改善[31]。HIF 稳定剂，将是很有前景的肾性贫血的治疗药物。随着肾性贫血药物治疗研究的不断深入，有望为肾性贫血患者寻找一种更为安全有效的治疗方法。

参考文献：

[1] Portolés J, Gorriz J L, Rubio E, *et al*. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2013, 14(4): 2-2.

[2] Garrido P, Ribeiro S, Fernandes J, *et al*. Iron-hepcidin dysmetabolism, anemia and renal hypoxia, inflammation and fibrosis in the remnant kidney rat model[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124048.

[3] Li Y, Shi H, Wang W, *et al*. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease[J]. Medicine, 2016, 95(24): e3872.

[4] 林攀, 丁小强, 袁敏, 等. 慢性肾脏病患者贫血患病现况调查[J]. 复旦学报(医学版), 2009, 36(5): 562-565.

[5] He J, Shlipak M, Anderson A, *et al*. Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5): e5336.

[6] Souma T, Suzuki N, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease[J]. Front Physiol, 2015, 6: 167-167.

[7] Kautz L, Jung G, Valore E V, *et al*. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism[J]. Nat Genet, 2014, 46(7): 678-684.

[8] Happy C, Abraham RA, Himashree B, *et al*. Association of secondary hyperparathyroidism with hemoglobin level in patients with chronic kidney disease[J]. J Lab Physicians, 2013, 5(1): 51-54.

[9] Chen L, Ling Y, Lin C, *et al*. High dose ESAs are associated with high iPTH levels in hemodialysis patients with end-stage kidney disease: a retrospective analysis[J]. Front Public Health, 2015, 3: 258-258.

[10] McMurray JJV, ParfreyPS. Clinical practice guideline, KDIGO working group. KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 4(2): 288-316.

[11] 中国医师协会肾内科医师分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2014 修订版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(9): 712-716.

[12] Mikhail A, Brownt C, Williams J A, *et al*. Renal association, clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 345-345.

[13] Listed N. IV. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1 Suppl 1): S182-S182.

[14] Dember LM. Anemia in patients with chronic kidney disease: defining the optimal hemoglobin target[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2007, 3(5): 244-245.

[15] Locatelli F, Del VL. Erythropoiesis-stimulating agents in renal medicine[J]. J Clin Oncol, 2011, 16(Suppl 3): 19-19.

[16] Maruyama T, Higuchi T, Yamazaki T, *et al*. Levocarnitine injections decrease the need for erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients with renal anemia[J]. Cardiorenal Med, 2017, 7(3): 188-197.

[17] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, *et al*. A trial of

darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361(21): 2019-2032.

[18] 钱家麒, 陈楠, 梅长林, 等. 持续性红细胞生成素受体激活剂静脉给药在慢性肾脏病透析患者中纠正贫血的疗效、安全性和耐受性[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(11): 847-852.

[19] Furukawa T, Okada K, Abe M, *et al*. Randomized controlled trial of darbepoetin α versus continuous erythropoietin receptor activator injected subcutaneously once every four weeks in patients with chronic kidney disease at the pre-dialysis stage[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12): 30181-30189.

[20] Hermanson T, Bennett CL, Macdougall IC. Peginesatide for the treatment of anemia due to chronic kidney disease-an unfulfilled promise[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(10): 1421-1426.

[21] Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2015, 88(4): 905-914.

[22] Armaly Z, Qader A AE, Jabbour A, *et al*. Effects of carnitine on oxidative stress response to intravenous iron administration to patients with CKD: impact of haptoglobin phenotype[J]. BMC Nephrol, 2015, 16(1): 135-135.

[23] 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[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(11): 2075-2084.

[24] Macdougall IC, Strauss WE, Mclaughlin J, *et al*. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(4): 705-712.

[25] Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, *et al*. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(12): 2151-2156.

[26] Mastrogiannaki M, Matak P, Delga S, *et al*. Deletion of HIF-2α in the enterocytes decreases the severity of tissue iron loading in hepcidin knockout mice[J]. Blood, 2012,119(2): 587-590.

[27] Besarab A, Provenzano R, Hertel J, *et al*. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients[J]. Nephrpl Dial Transplant, 2015, 30(10): 1665-1673.

[28] Provenzano R, Besarab A, Sun CH, *et al*. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(6): 982-991.

[29] Yang LN, Zhang P, Tang F, *et al*. Correlation between hepcidin level and renal anemia[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(3): 7407-7410.

[30] Zughaier SM, Alvarez JA, Sloan JH, *et al*. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes[J]. J Clin Transl Endocrinol, 2014, 1(1): e19-e25.

[31] 周丽娜，王玉新. 慢性肾脏病患者肾性贫血的药物治疗进展[J]. 世界临床药物, 2016, 37(4): 228-231.

（责任编辑：赵绪韬）

（上接第 198 页）

[10] Hess DC, Wechsler LR, Clark WM, *et al*. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(5): 360-368.

[11] 王硕, 何俗非, 翟静波, 等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3): 128-131.

[12] Lv Y, Pan Y, Gao Y, *et al*. Effect of Danhong injection combined with naoxintong tablets on prognosis and inflammatory factor expression in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Acta Cardiol Sin, 2015, 31(4): 301-307.

[13] 周鹏, 何昱, 杨洁红, 等. 丹红注射液对缺氧损伤脑微血管内皮细胞的保护机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4844-4848.

[14] Groux-Degroote S, Guérardel Y, Delannoy P. Gangliosides: structures, biosynthesis, analysis, and roles in cancer[J]. Chembiochem, 2017, 18(13): 1146-1154.

[15] 庄雷. 神经节苷脂联合丹红注射液治疗脑梗死疗效观察[J]. 中华全科医学, 2009, 7(8): 824-825.

[16] Šmíd V, Petr T, Váňová K, *et al*. Changes in liver ganglioside metabolism in obstructive cholestasis-the role of oxidative stress[J]. Folia Biol (Praha), 2016, 62(4): 148-159.

[17] 李庆全. 丹红注射液联合神经节苷酯治疗急性脑梗死患者的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(32): 131-132.

（责任编辑：王　佳）