

维持性血液透析患者促红细胞生成素低反应性与不良预后的研究进展

靳 晨^{1*}, 张渝亭¹, 王俊芳², 唐权屹², 段梦典¹, 金贇喆², 鲁 华^{3#}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄

³邢台市人民医院肾脏内科, 河北 邢台

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月16日

摘 要

慢性肾脏病患者由于内源性促红细胞生成素相对或者绝对缺乏导致贫血, 其发生率随着慢性肾脏病的进展而增加, 在维持性血液透析患者中尤为突出。红细胞生成素刺激剂(ESAs)是治疗肾性贫血的主要手段, 但仍有一部分患者对ESA不敏感或者需要更多的剂量才能达到目标血红蛋白值, 这可能是ESA低反应性或者抵抗。近年来许多研究开始关注ESA低反应性对患者预后的影响, 本文旨在系统性梳理ESA低反应性与维持性血液透析患者心血管事件、全因死亡率、脑血管事件及复合事件的关联并探讨其临床意义同时提出低反应患者临床管理路径。

关键词

ESA低反应性, 维持性血液透析, 心血管事件, 全因死亡率, 脑血管事件, 促红细胞生成素抵抗指数

Research Progress on Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness and Adverse Prognosis in Patients on Maintenance Hemodialysis

Chen Jin^{1*}, Yuting Zhang¹, Junfang Wang², Quanyi Tang², Mengdian Duan¹, Yunzhe Jin², Hua Lu^{3#}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 靳晨, 张渝亭, 王俊芳, 唐权屹, 段梦典, 金贇喆, 鲁华. 维持性血液透析患者促红细胞生成素低反应性与不良预后的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1339-1345. DOI: 10.12677/acm.2026.1672651

²Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei³Department of Nephrology, Xingtai People's Hospital, Xingtai Hebei

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 16, 2026

Abstract

Patients with chronic kidney disease (CKD) frequently develop anemia due to relative or absolute deficiency of endogenous erythropoietin, with its prevalence increasing as CKD progresses and becoming particularly prominent among those on maintenance hemodialysis. Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) constitute the primary therapeutic approach for renal anemia; however, a subset of patients exhibit inadequate response or require higher doses to maintain target hemoglobin levels, a condition defined as ESA hyporesponsiveness. In recent years, a growing body of research has focused on the prognostic implications of ESA hyporesponsiveness. This review systematically examines the associations between ESA hyporesponsiveness and adverse outcomes—including cardiovascular events, all-cause mortality, cerebrovascular events, and composite endpoints—in patients undergoing maintenance hemodialysis, discusses the clinical significance of these associations, and proposes a practical management pathway for patients with ESA hyporesponsiveness.

Keywords

ESA Hyporesponsiveness, Maintenance Hemodialysis, Cardiovascular Events, All-Cause Mortality, Cerebrovascular Events, Erythropoietin Resistance Index

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 定义与流行病学

在维持性血液透析患者中，贫血发生率高达 91.6%~98.2% [1]-[8]，目前约 78.2% 的患者接受 ESA 治疗[9]。近年来，越来越多证据表明，ESA 低反应性可能是独立于 ESA 剂量本身的不良驱动因素[10]。ESA 低反应性与许多因素相关，如绝对或者相对性缺铁、慢性炎症、营养状态、继发性甲状旁腺功能亢进、他汀类或者 ACEI/ARB 类药物应用，有研究表明透析不足也会导致耐药性，但其机制还尚未完全了解[11] [12]。Okoro 等人认为种族也是 ESA 低反应性的危险因素[13]。目前 ESA 低反应性没有标准化定义，2004 年修订的欧洲最佳实践指南(ERBG)将其定义为：需增加促红素剂量 $\geq 25\%$ 以维持相同血红蛋白水平，或治疗 2~4 周后血红蛋白增幅 $< 1 \text{ g/dL}$ [14]。2012 年 KDIGO 指南则引入时间维度区分了初始 ESA 低反应和获得性 ESA 低反应：前者指在适当体重校正剂量治疗首月后血红蛋白浓度较基线无增加；后者指已使用稳定剂量 ESA 的患者需两次增加剂量、且增量超过稳定剂量 50% 才能维持目标血红蛋白水平[15]。KDOQI、澳大利亚 CAR 指南均采纳了 KDIGO 2012 的定义[16] [17]，而英国 NICE (2021) 和巴西 (2017) 指南则采用更具体的剂量标准：皮下注射依泊汀 $\geq 300 \text{ IU/kg/周}$ 、静脉注射依泊汀 $\geq 450 \text{ IU/kg/周}$ 或达依泊汀 $\alpha \geq 1.5 \text{ } \mu\text{g/kg/周}$ 仍无法达到或维持目标 Hb 范围[18] [19]。ERI (促红细胞生成素抵抗指数) 可用于量化 ESA 低反应性，被认为是评估耐药的有用指标[20]，高 ERI 表示反应不佳。 $\text{ERI} = \text{每周 ESA 剂量}(\text{IU/kg}) / \text{Hb 水平}(\text{g/dl})$ 。由于定义和人群差异，有文献报告 ESA 低反应性患者跨度较大约为 5%~20%，在 ERI 三分位分组时反应性最差占比可达到 33% [21]。

2. ESA 低反应性与不良预后

2.1. 心血管事件

ESA 低反应性与心血管事件风险增加密切相关。McCausland 等人(2025)基于 ASCEND-D 研究($n = 2926$)发现,应用三种不同预定义 ESA 低反应性定义均与 MACE (重大心血管事件:全因死亡,非致死性心肌梗死,非致死性卒中)结局风险显著升高独立相关,矫正后关系依然稳固。其中全因死亡率风险升高最为显著。该研究还发现基线 ERI 与 MACE 风险升高线性关联[22]。Song 等人的一项前瞻性研究(2012)得出高 ERI 患者心血管事件发生率显著升高,是心血管独立预测因子。值得注意的是该研究还得出高 ERI 组左心室质量指数(LVMI)增高而左心射血分数(LVEF)降低,可能提示 ESA 抵抗与心室肥厚和收缩功能存在潜在关联。早期识别耐药性可能有助于预测血液透析患者心血管风险[23]。RISCAVID 研究结果显示 ERI 与致死性和非致死性心血管事件均显著相关。该研究也表明 ESA 低反应患者的 C 反应蛋白、白细胞介素-6 等炎症因子水平亦显著升高,且这些炎症因子升高可预测全因死亡和心血管事件[24]。而 Kang 等人的一项涵盖 35,913 例维持性血液透析患者的全国性队列分析研究中得出高 ERI 与全因死亡率增加相关,但是与心血管事件风险无明显相关。并在矫正多因素后高 ERI 患者的死亡率风险较低组增加 24%。该阴性发现可能与心血管事件定义有关(ICD-10 代码表示心血管事件) [25]。

2.2. 全因死亡率与心血管死亡率

ERI 与维持性血液透析患者不良预后,尤其是全因死亡率之间的关联已在多项研究中得到证实。中国血液透析结果和实践模式当中,血液透析患者年死亡率是 8.8% [26],EPO 耐药会增加患者死亡风险,因为它与血压升高(心血管风险增加)、血液粘度增加(内皮压力)和血小板功能改善(血栓前效应)有关[27] [28]。Zhao 等利用 DOPPS 研究中 1270 例中国患者数据报道了 ERI 与全因死亡率的关联[29]; Pan 等汇总中国 16 个中心 824 例患者的分析得出高 ERI 四分位组死亡率显著升高的结论[21]。刘明宇等人的研究亦发现,高 ERI 全因死亡率也增加。最高 ERI 四分位组的全因死亡率为最低组的 1.72 倍[30]。日本人群的研究则补充了“持续性”这一关键,Fujikawa 等人[31] 基于日本 DOPPS III 研究证实(2013),持续性的而非波动性的促红细胞生成素低反应性是血液透析患者全因死亡和心血管死亡的独立危险因素。数据显示持续高 ERI 组全因死亡风险为对照组的 2.33 倍,心血管死亡风险为 2.09 倍。ERI 持续高的患者在整个观察期内持续处于不良状态,不良状态持续的时间越长,预后越差。这个观点也得到了 Fujii 的呼应[32],其研究也得出六个月的基线 ERI 只预测全因死亡率;然而,与时间相关的 ERI 是心脏事件、全因死亡率、MACE 和 HF 的预测因素。日本的一项多中心前瞻性 Q-Cohort 研究中,Eguchi 等人(2015)随访了 905 名接受 ESA 治疗的血液透析患者,观察到其四年生存率随 ERI 的增加而呈现下降趋势,表明 ESA 反应性是血液透析患者的重要预后因素[33]。在韩国、意大利的数据研究中也得出类似结论[22] [24]。并且对 EPO 抗性更强的患者更经常出现炎症过程和更高的短期死亡率[34] [35]。

2.3. 脑血管系统事件

促红素抵抗对于脑血管事件上现有证据有一定分异。Uchida 等人(2023)基于日本 Q-Cohort 研究数据,对 2886 名维持性血液透析患者进行前瞻性随访得出高 ERI 与脑出血风险增加有关,高 ERI 组的脑出血风险是低 ERI 组的 1.2 倍。而 ERI 与脑梗死无显著统计学关联[36]。与之不同的是,刘明宇等人(2025)在纳入 588 名血液透析患者的单中心回顾性队列研究当中得出,高 ERI 不仅与脑出血风险相关,也与脑梗死风险增加相关。其机制可能与 ESA 抵抗患者往往需要高剂量 EPO,而高剂量的 EPO 导致血压升高以及血液粘度增加等分别导致脑出血和脑梗死风险增加。该研究也指出 ERI 持续超过 14.3 IU/kg/d 可

以作为启动强化脑血管保护策略的参考,并且高 ERI 表明有必要对 MHD 患者的贫血管理进行全面评估[30]。

2.4. 复合事件与其他不良结局

Kuragano 等[10]基于 TRAP 前瞻性多中心研究($n = 1095$ 例维持性血液透析患者,随访 2 年)的二次分析,经 LASSO 回归筛选,以 ESA 抵抗指数(ERI)评估 ESA 低反应,ERI 与复合事件(定义为心脑血管事件、感染、住院及死亡)风险显著相关,ERI 对复合事件的预测效能优于低白蛋白血症、CVD 病史、高 CRP 等其他经典危险因素。该研究中 ESA 平均剂量仅为 3164 IU/周,远低于 CHOIR 试验分子分析中与心血管事件风险增加相关的高剂量阈值($>10,095$ IU/周)[37],同样显示高剂量的 ESA 与 CVD 风险增加相关。这表明较高的 ESA 剂量和较高的 ERI 均与复合事件风险显著相关。不过 Bradbury 等人的研究表明大量增加 ESA 剂量,ERI 的 ROC 曲线下面积显著高于 ESA 剂量($P < 0.001$),进一步支持 ESA 反应性较 ESA 剂量本身在不良预后预测中发挥更重要的作用[38]。促红素低反应的患者往往需要提高促红素剂量来达到目标血红蛋白水平。Kang 等人的研究数据清晰地体现这一点:EPO 抵抗患者每周的剂量是良好者的 3.6 倍[25]。而增加 ESA 剂量并非无影响。Koulouridis 等人的研究发现高 ESA 剂量与卒中、新发或恶化高血压及血栓事件的发生率升高相关[39]。也有研究表明,为达到血红蛋白目标值而升级 ESA 剂量会增加心血管、血栓和随后的死亡风险。心力衰竭是血液透析患者常见的死亡原因[40],而此类患者常合并贫血与 EPO 反应性降低有关。机制可能是 ESAs 与红细胞前体细胞上的促红细胞生成素(EPO)受体结合,发挥促进其抗凋亡活性、分化和增殖,最终导致红细胞的产生。然而为了克服 ESA 抵抗而应用高剂量 ESA 时会诱发快速红细胞生成,超过心血管系统的适应能力,导致高血压和心力衰竭[41]。在 Okonko DO 等人(2013)的研究当中,贫血 CHF(充血性心力衰竭)患者循环的 EPO 和 EPO 受体表达代偿性增多,但是机体仍对外源性 EPO 的反应阈值显著增高。这种现象可能归因于 EPO 介导的 JAK-STAT5 信号受损。且该研究表明炎症因子水平(可溶性肿瘤坏死因子受体 2 和白介素 6)与 EPO 敏感性成显著负相关,这种机制可能导致心衰的进一步加重[42]。心衰的患者也有更高 ERI,这可能提示 EPO 低反应性与心衰互为因果共同推进死亡风险。其他不良方面,ESA 低反应性与首次血栓事件之间的关联在血液透析患者中已经得出广泛验证[43][44]。持续的 ERI 升高不仅与心力衰竭或者心血管疾病合并因素有关[45],癌症、糖尿病、胃肠道出血和神经系统疾病在高 ERI 组中也常见。ESA 抵抗患者不仅反映骨髓对于 ESA 的反应低下,也常常反映患者的不良状态。因此,该类患者经济负担重,住院风险高。在 López-Gómez JM 等[31]人的研究中,EPO 低反应性因心血管及非心血管的住院风险均增高。目前几乎没有确切表明 ESA 低反应性与肾功能下降速度存在关联。

3. 临床管理推荐路径

1) 评估患者是否存在促红细胞生成素(ESA)低反应性,并区分其为初始性低反应或获得性低反应。依据 KDIGO 指南,将体重校正 $ERI > 15.4 \text{ IU/kg} \times \text{g/dL}$ 作为 ESA 低反应性的诊断阈值[46]。

2) 为明确潜在病因,可完善以下检查:铁代谢状态(血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度)、炎症指标(C 反应蛋白、白细胞介素-6)、营养状况(血清白蛋白、前白蛋白、体重指数)、甲状旁腺激素(PTH)水平、相关药物使用情况(如 ACEI/ARB、他汀类药物)以及透析充分性等。

3) 对于 ESA 低反应性患者,处理原则并非简单增加 ESA 剂量,而应针对上述病因进行针对性干预与处理。若经病因治疗后仍持续存在 ESA 低反应性,需综合评估后续方案的风险与获益包括:输血治疗或应用缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)等方案。初始和获得性反应低下者最大剂量不应超过初始剂量或者稳定剂量的 2 倍[47]。

4) 建立长期随访计划, 动态监测血红蛋白、炎症、铁代谢、PTH 等指标, 若随访期间出现心血管事件、脑血管事件等不良预后, 应立即启动血管保护策略并进行严密随访。

4. 总结与展望

综上所述, 本文梳理了促红细胞生成素刺激剂低反应性与维持性血液透析患者不良预后关联的证据。ESA 低反应已被证实为血液透析患者预后不良的独立预测因子, 并且 ESA 反应性描绘了恶化的预后[48]。ESA 低反应性不良预后不仅包括心肌梗死、脑卒中等心脑血管事件, 更延展到血栓、感染及住院风险等复合事件。需要强调的是, 动态检测 ERI 相较于单次检测对预后更有价值, 并且 ESA 低反应性对不良事件驱动亦优于 ESA 剂量本身。然而当前证据主要集中在维持性血液透析患者, 在非血液透析慢性肾脏病患者及腹膜透析患者当中的研究仍然有限, ESA 低反应性在上述人群当中的预测价值尚待明确。

参考文献

- [1] 林攀, 丁小强, 袁敏, 等. 慢性肾脏病患者贫血患病现状调查[J]. 复旦学报(医学版), 2009, 36(5): 562-565.
- [2] 保红云, 荣冬靖, 邱敏, 等. 慢性肾脏病患者贫血发病情况分析[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(4): 95-98.
- [3] 阎梦潇. 单中心慢性肾脏病患者贫血及血脂异常现状调查[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [4] 阿勇, 党宗辉, 次仁罗布, 等. 西藏地区慢性肾脏病患者贫血现状调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(12): 928-930.
- [5] 李欣, 李国慧, 张俊, 等. 高原地区慢性肾脏病 3a-5D 期患者贫血状况的横断面研究[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(10): 879-885.
- [6] 何樟秀, 罗磊, 谢欢, 等. 湘南地区慢性肾脏病 3-5D 期患者贫血状况的单中心横断面调查[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(1): 8-13.
- [7] Wang, Y., Wei, R.B., Su, T.Y., Huang, M., Li, P. and Chen, X. (2019) Clinical and Pathological Factors of Renal Anaemia in Patients with IgA Nephropathy in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open*, **9**, e023479. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023479>
- [8] Li, Y., Zhang, W., Ren, H., *et al.* (2013) Evaluation of Anemia and Serum iPTH, Calcium, and Phosphorus in Patients with Primary Glomerulonephritis. *Contributions to Nephrology*, **181**, 31-40.
- [9] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **395**, 709-733.
- [10] Kuragano, T., Kitamura, K., Matsumura, O., Matsuda, A., Hara, T., Kiyomoto, H., *et al.* (2016) ESA Hyporesponsiveness Is Associated with Adverse Events in Maintenance Hemodialysis (MHD) Patients, but Not with Iron Storage. *PLOS ONE*, **11**, e0147328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147328>
- [11] Tanaka, M., Yoshida, K., Fukuma, S., Ito, K., Matsushita, K., Fukagawa, M., *et al.* (2016) Effects of Secondary Hyperparathyroidism Treatment on Improvement in Anemia: Results from the MBD-5D Study. *PLOS ONE*, **11**, e0164865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164865>
- [12] Santos, E.J.F., Dias, R.S.C., Lima, J.F.B., *et al.* (2020) Chronic Kidney Disease Patients and Erythropoietin Resistance: Current Perspectives. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **53**, e20200463.
- [13] Okoro, T., Carroll, C., Chao, J., St. Laurent, S., Shannon, J., Clifton, C., *et al.* (2019) SP349 Association of Race/Ethnicity with Erythropoietin Stimulating Agent Use and Resistance in Hemodialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, gzf103.SP349. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz103.sp349>
- [14] Locatelli, F., Aljama, P., Bárány, P., *et al.* (2004) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **19**, ii1-ii47.
- [15] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, **2**, 279-335.
- [16] National Kidney Foundation (2021) KDOQI Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. National Kidney Foundation.
- [17] MacGinley, R.J. and Walker, R.G. (2013) International Treatment Guidelines for Anaemia in Chronic Kidney Disease—What Has Changed? *Medical Journal of Australia*, **199**, 84-85. <https://doi.org/10.5694/mja13.10538>
- [18] National Institute for Health and Care Excellence (2021) Chronic Kidney Disease: Management of Anaemia: NICE

- Guideline (NG203). NICE.
- [19] UK Kidney Association (2021) Clinical Practice Guideline: Anaemia of Chronic Kidney Disease. UK Kidney Association.
- [20] Pan, S., Zhao, D., Li, P., Sun, X., Zhou, J., Song, K., *et al.* (2022) Relationships among the Dosage of Erythropoiesis-Stimulating Agents, Erythropoietin Resistance Index, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purification*, **51**, 171-181. <https://doi.org/10.1159/000506536>
- [21] Bae, M.N., Kim, S.H., Kim, Y.O., Jin, D.C., Song, H.C., Choi, E.J., *et al.* (2015) Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *PLOS ONE*, **10**, e0143348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143348>
- [22] McCausland, F.R., Waikar, S.S., Claggett, B., McMahon, G.M., Neto, O.M.V., Rastogi, A., *et al.* (2025) Association of Different Definitions of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness with Major Adverse Cardiovascular Events. *Kidney360*, **6**, 1541-1548. <https://doi.org/10.34067/kid.0000000808>
- [23] Song, J.J., Ha, G.E., Seok, J.H., *et al.* (2011) Relationship between Erythropoietin Resistance Index and Left Ventricular Mass and Function and Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis. *Hemodialysis International*, **16**, 181-187. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2011.00644.x>
- [24] Panichi, V., Rosati, A., Bigazzi, R., Paoletti, S., Mantuano, E., Beati, S., *et al.* (2011) Anaemia and Resistance to Erythropoiesis-Stimulating Agents as Prognostic Factors in Haemodialysis Patients: Results from the RISCVID Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 2641-2648. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq802>
- [25] Kang, S.H., Park, S.Y., Lim, Y.J., Kim, B., Choi, J., Do, J., *et al.* (2025) The Association between Erythropoiesis Resistance Index and Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients: A Nationwide Study. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 2812. <https://doi.org/10.3390/jcm14082812>
- [26] Zhao, X.J., Gan, L.Y., Niu, Q.Y., *et al.* (2022) Causes of Death and Related Information in Chinese Hemodialysis Patients: Enlightenment from the DOPPS Study. *Chinese Journal of Blood Purification*, **21**, 89-93.
- [27] Badve, S.V., Beller, E.M., Cass, A., Francis, D.P., Hawley, C., Macdougall, I.C., *et al.* (2013) Interventions for Erythropoietin-Resistant Anaemia in Dialysis Patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, CD006861. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006861.pub3>
- [28] Karaboyas, A., Morgenstern, H., Fleischer, N.L., Vanholder, R.C., Dhalwani, N.N., Schaeffner, E., *et al.* (2020) Inflammation and Erythropoiesis-Stimulating Agent Response in Hemodialysis Patients: A Self-Matched Longitudinal Study of Anemia Management in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Medicine*, **2**, 286-296. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.01.007>
- [29] Zhao, X., Gan, L., Hou, F.F., Liang, X., Chen, X., Chen, Y., *et al.* (2024) The Influencing Factors of the Erythropoietin Resistance Index and Its Association with All-Cause Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Renal Failure*, **46**, Article 2290922. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2290922>
- [30] Liu, M., Ren, K., Wang, Q., Zhao, C., Ren, Z., Bai, J., *et al.* (2025) The Effect of the Erythropoietin Resistance Index on Brain Hemorrhage and Infarction Risk in Maintenance Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *PeerJ*, **13**, e20326. <https://doi.org/10.7717/peerj.20326>
- [31] López-Gómez, J.M., Portolés, J.M. and Aljama, P. (2008) Factors That Condition the Response to Erythropoietin in Patients on Hemodialysis and Their Relation to Mortality. *Kidney International*, **74**, S75-S81. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.523>
- [32] Fujii, H., Hamano, T., Tsuchiya, K., Kuragano, T., Joki, N., Tsuruya, K., *et al.* (2023) Not Baseline but Time-Dependent Erythropoiesis-Stimulating Agent Responsiveness Predicts Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients Receiving Epoetin Beta Pegol: A Multicenter Prospective PARAMOUNT-HD Study. *International Journal of Cardiology*, **375**, 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.12.051>
- [33] Eriguchi, R., Taniguchi, M., Ninomiya, T., Hirakata, H., Fujimi, S., Tsuruya, K., *et al.* (2015) Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agent as a Prognostic Factor in Japanese Hemodialysis Patients: The Q-Cohort Study. *Journal of Nephrology*, **28**, 217-225. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0121-9>
- [34] Collins, A.J., Li, S., Peter, W.S., Ebben, J., Roberts, T., Ma, J.Z., *et al.* (2001) Death, Hospitalization, and Economic Associations among Incident Hemodialysis Patients with Hematocrit Values of 36 to 39%. *Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 2465-2473. <https://doi.org/10.1681/asn.v12i12465>
- [35] Locatelli, F., Pisoni, R.L., Combe, C., Bommer, J., Andreucci, V.E., Piera, L., *et al.* (2004) Anaemia in Five European Countries and Associated Morbidity and Mortality among Haemodialysis Patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, **19**, 121-132. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg458>
- [36] Uchida, Y., Nakano, T., Kitamura, H., Taniguchi, M., Tsuruya, K. and Kitazono, T. (2023) Association between Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents and Risk of Brain Hemorrhage in Patients Undergoing Hemodialysis: The Q-

- Cohort Study. *Clinical and Experimental Nephrology*, **27**, 79-88. <https://doi.org/10.1007/s10157-022-02278-x>
- [37] Szczech, L.A., Barnhart, H.X., Sapp, S., Felker, G.M., Hernandez, A., Reddan, D., *et al.* (2010) A Secondary Analysis of the CHOIR Trial Shows that Comorbid Conditions Differentially Affect Outcomes during Anemia Treatment. *Kidney International*, **77**, 239-246. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.415>
- [38] Bradbury, B.D., Danese, M.D., Gleeson, M. and Critchlow, C.W. (2009) Effect of Epoetin Alfa Dose Changes on Hemoglobin and Mortality in Hemodialysis Patients with Hemoglobin Levels Persistently Below 11 G/DL. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **4**, 630-637. <https://doi.org/10.2215/cjn.03580708>
- [39] Koulouridis, I., Alfayez, M., Trikalinos, T.A., Balk, E.M. and Jaber, B.L. (2013) Dose of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Adverse Outcomes in CKD: A Metaregression Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **61**, 44-56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.014>
- [40] Parfrey, P.S., Harnett, J.D., Griffiths, S.M., *et al.* (1988) Congestive Heart Failure in Dialysis Patients. *Archives of Internal Medicine*, **148**, 1519-1525. <https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380070037010>
- [41] Del Vecchio, L. and Locatelli, F. (2016) An Overview on Safety Issues Related to Erythropoiesis-Stimulating Agents for the Treatment of Anaemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Expert Opinion on Drug Safety*, **15**, 1021-1030. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1182494>
- [42] Okonko, D.O., Marley, S.B., Anker, S.D., Poole-Wilson, P.A. and Gordon, M.Y. (2013) Erythropoietin Resistance Contributes to Anaemia in Chronic Heart Failure and Relates to Aberrant JAK-STAT Signal Transduction. *International Journal of Cardiology*, **164**, 359-364. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.045>
- [43] Solomon, S.D., Uno, H., Lewis, E.F., Eckardt, K., Lin, J., Burdmann, E.A., *et al.* (2010) Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **363**, 1146-1155. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1005109>
- [44] Corwin, H.L., Gettinger, A., Fabian, T.C., May, A., Pearl, R.G., Heard, S., *et al.* (2007) Efficacy and Safety of Epoetin Alfa in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*, **357**, 965-976. <https://doi.org/10.1056/nejmoa071533>
- [45] Guerrero-Riscos, M.A., Montes-Delgado, R., Seda-Guzmán, M., *et al.* (2012) Erythropoietin Resistance and Survival in Non-Dialysis Patients with Stage 4-5 Chronic Kidney Disease and Heart Disease. *Nefrología*, **32**, 343-352.
- [46] Tonelli, M., Berns, J.S., Bozkurt, B., Cheung, R.S., Cuevas, Y., Effa, E.E., *et al.* (2026) KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD). *Kidney International*, **109**, S1-S99. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.06.006>
- [47] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [48] Hayashi, T., Joki, N., Tanaka, Y., Iwasaki, M., Kubo, S., Matsukane, A., *et al.* (2019) Resistance to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Pre-Dialysis and Post-Dialysis Mortality in Japanese Incident Hemodialysis Patients. *Blood Purification*, **47**, 31-37. <https://doi.org/10.1159/000496634>