

维持性血液透析合并肾性贫血的药物研究进展

董子瑜^{1,2}, 李 洋², 孙晓洁³, 刘昱廷³, 王 焱^{3*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)肾脏病学, 山东省肾脏病研究所, 山东 济南

³山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)血液科, 山东 济南

收稿日期: 2026年7月21日; 录用日期: 2026年8月14日; 发布日期: 2026年8月25日

摘 要

维持性血液透析(Maintenance Hemodialysis, MHD)患者合并肾性贫血, 是终末期肾病患者常见的并发症之一, 其发生机制复杂, 主要与肾脏促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)分泌不足、铁代谢紊乱、慢性炎症、尿毒症毒素蓄积及红细胞寿命缩短等因素有关。肾性贫血可显著降低患者的生活质量, 并增加心血管事件、住院及死亡风险。目前, 红细胞生成刺激剂(Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs)联合合理补铁仍是主要治疗策略; 长效ESAs可减少给药频次, 已逐步应用于临床; 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors, HIF-PHIs)作为新型治疗药物, 为部分患者提供了新的治疗选择; 左卡尼汀则主要用于辅助治疗。近年来, 肾性贫血的治疗逐渐向个体化、联合化及长效化方向发展, 但ESA低反应、功能性铁缺乏、药物长期安全性及最佳联合方案等问题仍有待进一步研究。本文就MHD患者肾性贫血的药物治疗进展进行综述。

关键词

维持性血液透析, 肾性贫血, ESAs, HIF-PHI, 铁剂, CERA

Research Progress on Pharmacotherapy for Renal Anemia in Maintenance Hemodialysis Patients

Ziyu Dong^{1,2}, Yang Li², Xiaojie Sun³, Yuting Liu³, Yan Wang^{3*}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Shandong Institute of Nephrology, Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan Shandong

³Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 董子瑜, 李洋, 孙晓洁, 刘昱廷, 王焱. 维持性血液透析合并肾性贫血的药物研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 620-627. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54289

Abstract

Renal anemia is a common complication in patients with end-stage kidney disease undergoing maintenance hemodialysis (MHD). Its pathogenesis is complex and is primarily associated with inadequate renal erythropoietin (EPO) production, disordered iron metabolism, chronic inflammation, the accumulation of uremic toxins, and shortened erythrocyte lifespan. Renal anemia can significantly impair patients' quality of life and increase the risks of cardiovascular events, hospitalization, and mortality. Currently, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) combined with appropriate iron supplementation remain the mainstay of treatment. Long-acting ESAs can reduce dosing frequency and have been gradually adopted in clinical practice. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs), as a novel class of therapeutic agents, provide an additional treatment option for selected patients, whereas L-carnitine is primarily used as adjunctive therapy. In recent years, the management of renal anemia has increasingly shifted toward individualized, combination-based, and long-acting treatment strategies. However, several issues require further investigation, including ESA hyporesponsiveness, functional iron deficiency, the long-term safety of therapeutic agents, and optimal combination regimens. This article reviews recent advances in the pharmacological treatment of renal anemia in patients undergoing MHD.

Keywords

Maintenance Hemodialysis, Renal Anemia, ESAs, HIF-PHI, Iron Supplementation, CERA

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. 前言

在慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)的 5 期患者中, 约 90%的维持性血液透析(Maintenance Hemodialysis, MHD)患者被确诊患有贫血, 其中肾性贫血是主要类型[1]。肾性贫血的主要成因是促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)的产生不足以及铁代谢的紊乱, 这些因素妨碍了骨髓中红细胞的生成和存活。此外, 慢性炎症、营养不良以及尿毒症毒素的积累亦可能抑制红细胞的生成, 导致血红蛋白水平下降。目前, 治疗 MHD 合并肾性贫血的方法多种多样, 本文旨在总结和归纳当前治疗 MHD 合并性贫血的常用药物, 以期为临床治疗提供理论依据。

2. 肾性贫血的治疗药物

2.1. 红细胞生成素刺激剂

促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)主要由肾脏产生, 肝脏亦可产生少量。由于慢性肾脏疾病导致 EPO 生成不足, 而红细胞生成刺激剂(Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs)是 EPO 的类似物, 可以外源性补充 EPO [2]。ESAs 能够特异性地结合红系祖细胞表面的促红细胞生成素受体(Erythropoietin Receptor, EPOR), 从而发挥作用。几十年来, ESAs 一直是 MHD 患者相关性贫血的主要治疗方法[3]。ESAs 分为短效和长效两种, 我国肾性贫血诊治临床实践指南建议, 应根据肾性贫血患者的血红蛋白水平波动、耐受性、依从性及相关临床情况而决定选用何种 ESA [4]。ESAs 治疗贫血的血红蛋白(hemoglobin, Hb)目

标值为 $\text{Hb} \geq 110 \text{ g/L}$ ，但不推荐 Hb 维持在 130 g/L 以上。在治疗肾性贫血时，几乎所有疗法均建议将 Hb 维持在这一区间。当 MHD 患者在使用适当剂量的 ESAs 治疗后未能达到目标值或需要异常高的剂量来维持目标值的情况被称为 ESA 抵抗[5]。值得关注的是，大多数 MHD 患者的 ESA 抵抗水平可变且频繁波动，并非存在大量永久性抵抗的人群，在面对 Hb 水平下降时，应根据患者情况决定是否增加 ESAs 剂量[6]。

2.1.1. 短效 ESAs

重组人源性红细胞生成素(recombinant Human Erythropoietin, rHuEPO)分为 EPO- α 和 EPO- β 两种形式[7]。对于成人患者，推荐的初始剂量为：血液透析患者每周 100 至 150 国际单位(IU)每公斤体重，通过每周 2 至 3 次的皮下注射或静脉注射给药。在使用 rHuEPO 治疗肾性贫血的过程中，首先应关注 Hb 水平的变化。理想的治疗效果是 Hb 水平逐渐上升，通常建议 Hb 每月上升速度为 10 至 20 g/L 。然而，有研究表明，部分患者对于短效 rHuEPO 存在治疗低反应，随着外源性注射 rHuEPO 的剂量增加，可能增加高血压、脑卒中、心血管事件和死亡风险，这可能与促红细胞生成素诱导的 Hb 升高会增加血液粘度及血小板数量和聚集有关[8]。

2.1.2. 长效 ESAs

三种长效红细胞生成刺激剂包括：新型红细胞生成刺激蛋白(Novel Erythropoiesis-Stimulating Protein, NESP)、持续性 EPO 受体激动剂(Continuous Erythropoietin Receptor Activator, CERA)以及促红细胞生成素模拟肽(Erythropoietin Mimetic Peptide, EMP) [9]。长效 ESAs 通过聚乙二醇化、糖基化修饰以及融合蛋白技术等分子结构的改造，实现了药物半衰期的延长。这一改进在一定程度上降低了给药频率，并避免了血药浓度的剧烈波动，从而有效维持了 Hb 浓度的稳定。国外研究提示，对于需大剂量短效 ESAs 治疗及对短效 ESAs 低反应的肾性贫血患者，均建议使用长效 ESAs。此外，长效 ESAs 在改善铁代谢方面亦展现出一定的治疗效果，预示着其在临床应用中具有广阔的前景[7]。

2.1.3. NESP

NESP 例如达依泊汀 α ，是通过重组 DNA 技术对 EPO 分子结构进行改造的产物[9]，是全球首个上市的长效红细胞生成刺激剂。达依泊汀 α 的初始剂量根据患者体重确定，为 $0.45 \mu\text{g/kg}$ ，每周给药一次。此外，根据患者的治疗反应，用药间隔可以延长，初始剂量可调整为 $0.75 \mu\text{g/kg}$ ，每两周一次，或 $1.5 \mu\text{g/kg}$ ，每四周一次[9]。一项对中国肾性贫血患者，所做的 III 期非劣效性试验，证实达依泊汀 α 与短效 ESAs 相比，具有同等的安全性和治疗效果，并且能够保持血红蛋白水平的稳定增长，减少 Hb 水平的波动[10]。

2.1.4. CERA

CERA 于 2007 年在北美、欧洲批准上市，又称甲氧基聚乙二醇红细胞生成素- β ，是一种通过酰胺键将甲氧基聚乙二醇链连接至完全糖基化的依泊汀 β 赖氨酸 N 末端氨基或 ϵ 氨基修饰而成的产物[9]。该聚乙二醇化修饰亦改变了 CERA 的分子构象和电荷分布，使其更难以被免疫系统识别和清除，从而减少了免疫介导的清除作用，进一步延长了 CERA 在体内的半衰期[11]。在国内 III 期临床研究中，CERA 稳定升高并维持 Hb 水平，且具有 Hb 变异度小的特点。中国专家共识推荐 CERA 的初始剂量为 $0.6 \mu\text{g/kg}$ ，每两周一次，亦可将用药间隔延长至每四周一次，初始剂量调整为 $1.2 \mu\text{g/kg}$ 。铁调素(hepcidin, Hep)是一种抗菌多肽，由肝脏合成分泌，主要调节铁吸收及释放。CKD 会导致 Hep 水平异常升高，升高的 Hep 与靶细胞膜表面的膜铁转运蛋白(Ferroportin, FPN)结合导致 FPN 内化、降解，从而引起十二指肠铁吸收减少、肝脏铁释放减少、网状内皮系统细胞再循环障碍，最终导致铁利用障碍，加重肾性贫血。一项日本的研究指出，CERA 通过调节信号通路和抗炎作用双重抑制 Hep 的表达，在不增加静脉铁或 ESAs 剂量的

情况下,能够增加 Hb 和转铁蛋白饱和度(Transferrin Saturation, TSAT)水平,降低血清铁蛋白(Serum Ferritin, SF)水平[12]。

2.1.5. EMP

EMP 属于一类模拟 EPO 的肽类化合物,亦是目前全球唯一上市的 EPO 模拟肽相关药物。在国内II期临床试验证据表明,EMP 具有延长药效疗效和半衰期的作用,表现出良好的安全耐受性[13],其肽链从噬菌体展示库中随机筛选,与天然 EPO 无源性,理论上不会诱导产生 EPO 抗体或介导纯红细胞再障性贫血(Pure Red Cell Aplastic anemia, PRCA),并且氨基酸序列中不含游离赖氨酸,不会因 CKD 患者尿素水平升高而发生 EPO 氨甲酰化,减弱 EPO 促进红细胞生成作用[14]。目前市场上销售的培莫沙肽是一种经过聚乙二醇化修饰的分支型 EPO 模拟肽,根据现行指南,培莫沙肽的推荐初始剂量为每次 0.04 mg/kg,每 4 周一次。研究显示,培莫沙肽能够提高血红蛋白水平,减少患者对输血的需求和频率,从而降低与输血相关的风险和负担[15]。

2.2. 铁剂

在肾性贫血的病理过程中,铁质的缺乏往往是关键因素之一。铁缺乏包括绝对性铁缺乏和功能性铁缺乏,是 MHD 患者贫血及 ESA 低反应的重要原因。MHD 患者存在透析回路残血、反复采血及潜在失血,同时慢性炎症可通过升高铁调素限制铁吸收和动员。因此,补铁既可补充造血原料,也可提高 ESA 疗效并减少其用量[16]。根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO) 2026 指南建议,贫血的血液透析患者在血清铁蛋白 $\leq 500 \mu\text{g/L}$ 且转铁蛋白饱和度(Transferrin Saturation, TSAT) $\leq 30\%$ 时考虑启动补铁,并优先选择静脉铁剂;目前上市的静脉铁剂包括蔗糖铁(Iron Sucrose, IS)、右旋糖酐铁(Iron-Dextran, ID)、羧基麦芽糖铁(Ferric Carboxymaltose, FCM)和异麦芽糖铁(Ferric Derisomaltose Injection, FDI)。蔗糖铁临床应用经验较多,适合随透析分次给予;第 3 代静脉铁剂 FCM 和 FDI 已逐渐应用于临床,其具有更为稳定的分子结构,能够降低输注反应的风险,并满足高剂量、低频次和低风险的治疗需求[17]。治疗决策仍应结合 Hb 变化、炎症状态、近期失血及既往治疗反应进行个体化评估。然而,铁剂补充可能会导致铁过载、氧化应激、过敏反应以及感染加重的风险。

2.2.1. FCM

FCM 自 2007 年起在英国上市,由独特的铁核心和羧基麦芽糖外壳构成,不含葡聚糖,故无需进行超敏试验即可给药,主要规格为 500 mg,可在 15 min 内一次性输注 1000 mg [18],高剂量输注 FCM 促使维持理想 Hb 范围所需的 ESAs 剂量也相应减少。一项有关意大利多中心进行的回顾性研究证实,在 FCM 治疗期间,Hb、TSAT 和铁蛋白参数水平均得到有效提高,所需的 ESAs 剂量降低[19]。反复或大剂量使用 FCM 时应关注血磷,发生症状性或持续性低磷血症时应暂停相关制剂并纠正电解质紊乱。常规补铁宜在铁蛋白 $> 700 \mu\text{g/L}$ 或 TSAT $\geq 40\%$ 时暂缓;活动性感染期间也应暂停静脉补铁[20]。对于铁指标持续升高者,应结合累积剂量、肝功能及必要的影像学检查评估铁过载,避免仅依据单次铁蛋白升高作出判断。

2.2.2. FDI

FDI 是一种由异麦芽糖酐五聚体包裹羟基氧化铁形成的复合物,能使生物可利用的铁缓慢地、有控制地释放到铁结合蛋白中,使不稳定铁产生毒性作用的风险降到最低[21]。FDI 被允许单次输注 1000 mg,剂量最高为 20 mg/kg,输注 15~30 min 即可完成治疗,FDI 和 FCM 均可发生低磷血症,但 FCM 后发生率更高[19]。补铁剂量不宜仅按体重机械计算,而应根据铁缺乏程度、Hb 水平、ESA 用量、持续失血及制剂说明书制定。治疗期间建议至少每月监测 Hb、铁蛋白和 TSAT;当 Hb 或 ESA 需求发生明显变化、

近期出血或接受一个疗程静脉补铁后, 应适当增加监测频率, 以期为患者提供更好的个性化评估。

2.3. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂

低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitors, HIF-PHIs)是一种新兴的贫血治疗药物, 其作用机制与 ESAs 存在显著差异。HIF-PHIs 不仅能够增强 EPO 的产生, 还能通过激活细胞内 HIF 途径下的众多基因发挥额外的靶向作用[22]。此外, HIF-PHIs 还能调节铁稳态, 促进铁的吸收。Hep 作为体内铁代谢的中枢介质, 同样受到 HIF 调节, HIF 通过促进肾脏成纤维细胞合成 EPO, EPO 刺激下游幼红细胞合成一种糖蛋白类激素红铁酮(Erythroferrone, ERFE), ERFE 抑制肝脏合成 Hep, 增加铁的利用, 促进红细胞生成, 达到纠正贫血的目的[23]。HIF-PHI 抑制剂包括罗沙司他、恩那度司他、达普司他、莫立司他等。

2.3.1. 罗沙司他

罗沙司他, 于 2018 年获准在中国上市, 作为一种 HIF-PHIs, 能够模拟机体对缺氧的自然反应, 抑制脯氨酸羟化酶(Prolyl Hydroxylase Domain enzymes, PHD)的活性, 主要通过抑制 PHD1 与 PHD2, 从而减少 HIF 的降解, 增加内源性 EPO 的产生以及提高铁的利用和吸收, 来改善贫血状况[24]。根据罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识, 建议透析患者每次剂量为 100 mg (体重 < 60 kg)或 120 mg (体重 ≥ 60 kg), 口服给药, 每周 3 次[25], 具体使用剂量仍需根据个体化分析后决定。鉴于 rHuEPO 是治疗贫血的主要药物, 但部分患者长期使用后会出现 rHuEPO 抵抗, 部分原因在于炎症抑制了 EPO 的应答, 罗沙司他通过下调 rHuEPO 抵抗患者的白介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 及 C 反应蛋白等炎症介质的水平, 从而改善其 rHuEPO 抵抗程度, 提高 Hb 水平[26]。

2.3.2. 达普司他

达普司他是一种有效的、可逆的 HIF-PHIs, 通过抑制 HIF 蛋白羟化酶来稳定转录因子 HIF- α 从而发挥作用[27]。Tadao Akizawa [28]等人的研究表明, 达普司他在维持血红蛋白水平以及心血管安全性方面与达依泊汀 α 具有相似的疗效。Yousuf Abdulkarim Waheed [29]等人的研究数据显示达普司他剂量递增至 10 mg 和 12 mg 时可显著提升 Hb 水平, 尤其对于铁代谢紊乱或 ESA 抵抗患者可能更具治疗优势。

2.3.3. 恩那度司他

恩那度司他, 作为一种口服的 HIF-PHIs, 能够高选择性抑制 PHD1, 精准稳定肾脏和肝脏中的 HIF-2 蛋白, 并增加 EPO mRNA 和蛋白水平[30], 显著降低 Hep。结合日本多项 II 期及 III 期临床试验, 证实恩那度司他耐受性良好, 可有效维持 Hb 水平在目标范围内长达 52 周, 主要心血管事件风险无显著差异, 且在高 Hep 水平患者中升高 Hb 最佳[31] [32]。对于 MHD 患者, 推荐的起始剂量为每日一次 4 mg, 具体使用剂量仍需根据个体化分析后决定, 但最大剂量不超过每日一次 8 mg。

2.4. 左卡尼汀

左卡尼汀是一种营养素, 能促进线粒体对脂肪代谢速率。由于左卡尼汀分子量小, 很容易在 MHD 中丢失, 当体内左卡尼汀的水平较低时, 会导致红细胞脆性增加、寿命缩短, 促红细胞敏感性降低, 加重贫血。因此在 MHD 过程中, 增加左卡尼汀可以间接帮助患者缓解贫血状态, 且作为一种能量代谢调节剂, 可以提高患者的营养状态, 增强身体抵抗力, 保护患者免受进一步损伤[33]。对于 MHD 合并肾性贫血患者而言, 左卡尼汀的常规剂量通常为每次 1~3 克, 通过静脉注射或静脉滴注, 每日 1~2 次。这一剂量范围是基于其改善细胞能量代谢等作用机制, 旨在辅助治疗肾性贫血。

3. 联合用药策略

3.1. ESAs 联合罗沙司他

ESAs 通过促进肠道铁吸收, 增加体内铁的供应, 并刺激铁转运蛋白的表达, 以提升铁代谢的效率; 而罗沙司他通过抑制 Hep 的作用, 进而促进肠道铁转运蛋白的上调, 从而增加肠道对铁的吸收能力。罗沙司他与 rHuEPO 联合应用, 能够有效地改善血清铁蛋白水平过高的贫血患者之铁代谢状况, 并显著减轻患者的微炎症状态[34]。经充分评估并纠正铁缺乏、感染、失血、营养不良及透析不充分等可逆因素后, 单用 ESAs 仍存在低反应或需较大剂量维持 Hb 水平的 MHD 患者, 尤其是合并慢性炎症及功能性铁缺乏者, 可以在严密监测下考虑 ESAs 联合罗沙司他短期过渡性联合治疗。

3.2. 左卡尼汀联合 ESAs

部分患有肾性贫血的患者在接受 ESAs 治疗一段时间后, 可能会出现对 ESA 抵抗现象, 表现为即便使用标准剂量的 ESAs, 也无法有效提升 Hb 水平。联合应用左卡尼汀能够改善细胞代谢环境, 缓解炎症反应, 并减少氧化应激对红细胞生成的负面影响, 进而降低 ESA 抵抗的发生概率, 并增强 ESAs 的治疗效果[35]。

3.3. 左卡尼汀联合罗沙司他

刘伟与陈新[36]的研究揭示了罗沙司他能够促进内源性 EPO 的产生, 进而提升患者 Hb 水平。同时, 左卡尼汀的使用能够有效促进白蛋白合成, 增强红细胞膜的稳定性, 并提高红细胞压积, 从而改善贫血症状。周燕玲[37]的研究亦证实, 左卡尼汀具备显著的抗炎作用, 显著降低细胞凋亡的风险。罗沙司他亦具有缓解炎症的效果, 因此能够显著降低炎症因子的水平。

4. 特殊人群的贫血管理

4.1. 高龄、高炎症状态患者

MHD 患者常合并衰弱、营养不良、慢性炎症、隐匿性失血及多种心脑血管疾病, 治疗目标应由单纯追求 Hb 达标转向改善症状、减少输血并维持功能状态。建议从较低剂量开始, 缓慢调整 ESAs 或 HIF-PHI, 并加强血压、血栓、铁负荷及药物相互作用监测; 对于预期寿命有限或心血管风险较高者, 应采用更为保守和个体化的 Hb 目标。感染、血管通路炎症和营养不良可升高铁调素, 导致功能性铁缺乏和 ESAs 低反应。管理重点是寻找并处理炎症来源, 同时评估透析充分性、铁状态、营养状况及甲状旁腺功能, 而非单纯持续增加 ESA 剂量[3] [5] [6]。活动性感染期间应暂缓静脉补铁; 在持续高炎症且传统 ESA 反应欠佳时, 可根据获批适应证和个体风险考虑 HIF-PHI, 但其长期获益和安全性仍需更多研究[26]。

4.2. 合并心力衰竭或心血管疾病患者

此类患者对贫血和容量负荷的耐受性较差, 同时更易受到高剂量 ESA、Hb 快速升高、高血压和血栓事件的影响。治疗前应评估容量状态、心功能、缺血症状及铁缺乏, 采用缓慢纠正和最低有效剂量原则。对合并铁缺乏者, 规范静脉补铁可能减少 ESA 需求, PIVOTAL 研究亦提示主动补铁可降低血液透析患者心力衰竭事件[20]; 但具体方案仍需结合铁指标和感染风险。

5. 结语与展望

当前, 肾性贫血的发病机制极为复杂, 涉及众多因素。新型长效红细胞生成素刺激剂及其联合用药方案, 在治疗肾性贫血方面显示出巨大的潜力。通过深入研究新的作用靶点、在特定人群中的应用以及

药物经济学效益等方面, 预期未来能够为 MHD 合并肾性贫血患者提供更加个性化、高效且经济的治疗方案。综上所述, 肾性贫血治疗领域正处于快速发展阶段, 随着科研探索的不断深入与技术创新的持续推动, 未来有望为 MHD 合并肾性贫血患者带来更为全面、精准且人性化的治疗策略, 显著改善其预后, 推动整个医疗领域向更高水平迈进。

参考文献

- [1] Yuan, M., Chen, X., Ou, R., *et al.* (2024) Renal Anemia: From Relative Insufficiency of EPO to Imbalance of Erythropoiesis and Eryptosis. *International Urology and Nephrology*, **56**, 3559-3568.
- [2] 刘琳, 林攀, 卓莉, 等. 重组人促红细胞生成素- β 的特点及临床应用专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(9): 1023-1027.
- [3] 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 ID: 2290922. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2290922>
- [4] 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.
- [5] Macdougall, I.C., Meadowcroft, A.M., Blackorby, A., Cizman, B., Cobitz, A.R., Godoy, S., *et al.* (2023) Regional Variation of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in the Global Daprodustat Dialysis Study (ASCEND-D). *American Journal of Nephrology*, **54**, 1-13. <https://doi.org/10.1159/000528696>
- [6] Goodkin, D.A., Zhao, J., Cases, A., Nangaku, M. and Karaboyas, A. (2022) Resistance to Erythropoiesis-Stimulating Agents among Patients on Hemodialysis Is Typically Transient. *American Journal of Nephrology*, **53**, 333-342. <https://doi.org/10.1159/000523947>
- [7] 刘爱春, 韦洮. 长效红细胞生成素的研究和应用进展[J]. 中国血液净化, 2023, 22(3): 161-163.
- [8] 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>
- [9] 中国非公立医院协会肾病透析专业委员会共识专家组. 长效红细胞生成刺激剂治疗肾性贫血中国专家共识 (2024 年版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(2): 146-157.
- [10] Liu, B., Chen, N., Zhao, J., Yin, A., Wu, X., Xing, C., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Darbepoetin Alfa Injection Replacing Epoetin Alfa Injection for the Treatment of Renal Anemia in Chinese Hemodialysis Patients: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Noninferiority Phase III Trial. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **8**, 134-144. <https://doi.org/10.1002/cdt3.23>
- [11] Saglimbene, V.M., Palmer, S.C., Ruospo, M., Natale, P., Craig, J.C. and Strippoli, G.F. (2017) Continuous Erythropoiesis Receptor Activator (CERA) for the Anaemia of Chronic Kidney Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD009904. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009904.pub2>
- [12] Masumoto, M., Kuragano, T., Takata, C., Fukui, R., Mihara, Y., Okamoto, R., *et al.* (2022) Long-Acting Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Induces Physiological Erythropoiesis via Improvement of Iron Availability. *International Urology and Nephrology*, **54**, 1079-1084. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02965-w>
- [13] Ma, X., Li, Z., Zhang, L., Qian, H., Chen, Q., Tao, Y., *et al.* (2025) Overview of Preclinical and Phase II Clinical Studies on Pegmolesatide's Long-Term Erythropoiesis Stimulating Effect via EPOR-Mediated Signal Transduction. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06078-1>
- [14] 张倩, 程东生, 汪年松. 促红细胞生成素相关药物在肾性贫血中的应用进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(1): 14-18.
- [15] Zhang, P., Jiang, Y., Xu, C., Zhou, L., Zheng, H., Xie, D., *et al.* (2023) Pegmolesatide for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis: A Randomized Clinical Trial. *eClinicalMedicine*, **65**, Article ID: 102273. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102273>
- [16] Bazeley, J.W. and Wish, J.B. (2022) Recent and Emerging Therapies for Iron Deficiency in Anemia of CKD: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*, **79**, 868-876. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.017>
- [17] 廖敏婧, 张连生. 铁缺乏及缺铁性贫血规范化诊治[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 722-727.
- [18] 孙文韬, 庄铃香, 马爱霞. 羧基麦芽糖铁治疗中国缺铁性贫血成人患者的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2023, 34(22): 2750-2755.
- [19] Rosati, A., Conti, P., Berto, P., Molinaro, S., Baldini, F., Egan, C.G., *et al.* (2022) Efficacy, Safety and Pharmacoeconomic Analysis of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Anemic Hemodialysis Patients Unresponsive to Ferric

- Gluconate Treatment: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 5284. <https://doi.org/10.3390/jcm11185284>
- [20] Macdougall, I.C., White, C., Anker, S.D., Bhandari, S., Farrington, K., Kalra, P.A., *et al.* (2019) Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, **380**, 447-458. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810742>
 - [21] England, E., Sheffield, M., Poyah, P., Clark, D. and Wilson, J. (2023) Ferric Derisomaltose Evaluation in Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease or Peritoneal Dialysis. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, **76**, 94-101. <https://doi.org/10.4212/cjhp.3310>
 - [22] Kobayashi, H., Davidoff, O., Pujari-Palmer, S., Drevin, M. and Haase, V.H. (2022) EPO Synthesis Induced by HIF-PHD Inhibition Is Dependent on Myofibroblast Transdifferentiation and Colocalizes with Non-Injured Nephron Segments in Murine Kidney Fibrosis. *Acta Physiologica*, **235**, e13826. <https://doi.org/10.1111/apha.13826>
 - [23] Srole, D.N. and Ganz, T. (2021) Erythroferrone Structure, Function, and Physiology: Iron Homeostasis and beyond. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 4888-4901. <https://doi.org/10.1002/jcp.30247>
 - [24] Provenzano, R., Szczech, L., Leong, R., Saikali, K.G., Zhong, M., Lee, T.T., *et al.* (2021) Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 1190-1200. <https://doi.org/10.2215/cjn.16191020>
 - [25] Chen, N., Hao, C., Liu, B., Lin, H., Wang, C., Xing, C., *et al.* (2019) Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1011-1022. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901713>
 - [26] 毕学青, 王立华, 贾岚, 等. 低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂对促红细胞生成素抵抗的维持性血液透析患者贫血的疗效研究[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(1): 58-62.
 - [27] Iso, T., Matsue, Y., Mizukami, A., Tokano, T., Isoda, K., Suwa, S., *et al.* (2022) Daprodustat for Anaemia in Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Study. *ESC Heart Failure*, **9**, 4291-4297. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14109>
 - [28] Akizawa, T., Nangaku, M., Yonekawa, T., Okuda, N., Kawamatsu, S., Onoue, T., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 1155-1165. <https://doi.org/10.2215/cjn.16011219>
 - [29] Waheed, Y.A., Liu, J., Almayah, S. and Sun, D. (2024) The Role and Clinical Implications of HIF-PHI Daprodustat in Dialysis-Dependent and Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Anemic Patients: A General Review. *Frontiers in Nephrology*, **4**, Article 1511596. <https://doi.org/10.3389/fneph.2024.1511596>
 - [30] Fujikawa, R., Nagao, Y., Fujioka, M. and Akizawa, T. (2022) Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease with the HIF Prolyl Hydroxylase Inhibitor Enarodustat: A Review of the Evidence. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **26**, 679-693. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13820>
 - [31] Akizawa, T., Nangaku, M., Yamaguchi, T., Koretomo, R., Maeda, K., Yamada, O., *et al.* (2022) Two Long-Term Phase 3 Studies of Enarodustat (JTZ-951) in Japanese Anemic Patients with Chronic Kidney Disease Not on Dialysis or on Maintenance Hemodialysis: SYMPHONY ND-Long and HD-Long Studies. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **26**, 345-356. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13724>
 - [32] Naruhashi, S., Fujii, T., Yamada, H., Pai, S.M. and Ninomiya, N. (2023) Evaluation of Hemoglobin Response to Treatment with Enarodustat Using Pharmacometric Approach in Japanese Anemic Patients with Chronic Kidney Disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **63**, 180-196. <https://doi.org/10.1002/jcph.2148>
 - [33] Takashima, H., Maruyama, T. and Abe, M. (2021) Significance of Levocarnitine Treatment in Dialysis Patients. *Nutrients*, **13**, Article 1219. <https://doi.org/10.3390/nu13041219>
 - [34] 吴雪兵, 敖华, 王晟, 等. 罗沙司他联合重组人促红细胞生成素对铁蛋白正常和过载维持性血液透析患者贫血纠正的效果[J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48(2): 188-192.
 - [35] 张芝秋, 范吉辉. 重组人促红素联合左卡尼汀治疗维持性血液透析患者肾性贫血疗效及对炎症因子和铁代谢水平的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(3): 486-491.
 - [36] 刘伟, 陈新. 罗沙司他联合左卡尼汀治疗肾性贫血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(11): 2746-2750.
 - [37] 周燕玲. 罗沙司他联合左卡尼汀对慢性肾衰竭合并肾性贫血血液透析患者贫血指标、微炎症状态及毒素清除率的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(20): 1941-1945.