

维持性腹膜透析患者肾性贫血现状分析及治疗进展

张宏涛¹, 蒯瑜琳², 王加如³, 杨照玉³, 张静静¹, 籍文捷², 杨雨³, 翟文娟³, 李欣绪³, 王志奎²

¹锦州医科大学, 临沂市人民医院研究生培养基地, 山东 临沂

²山东省临沂市人民医院, 山东 临沂

³山东第一医科大学, 山东 济南

收稿日期: 2022年10月3日; 录用日期: 2022年10月27日; 发布日期: 2022年11月8日

摘要

贫血是慢性肾病患者的重要并发症。腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)是终末期肾脏病患者最常见的肾脏替代治疗方式之一。在亚太地区尤为普遍, 约占总透析人口的2.8%~74.6%。其贫血治疗手段也不断更新, 包括新研发的新型低氧诱导因子——脯氨酰羟化酶抑制剂, 使用红细胞生成刺激剂、铁剂、输血, 我国传统中药制剂也起到了重要作用, 未来也可能出现更多纠正贫血的方法供临床医生选择。现就维持性腹膜透析患者肾性贫血治疗方法作一综述, 为临床医生提供更多选择。

关键词

腹膜透析, 贫血, 治疗

Status and Treatment of Renal Anemia in Patients with Maintenance Peritoneal Dialysis

Hongtao Zhang¹, Yulin Man², Jiaru Wang³, Zhaoyu Yang³, Jingjing Zhang¹, Wenjie Ji², Yu Yang³, Wenjuan Zhai³, Xinxu Li³, Zhikui Wang²

¹Graduate Training Base of Linyi People's Hospital, Jinzhou Medical University, Linyi Shandong

²Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

³Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Oct. 3rd, 2022; accepted: Oct. 27th, 2022; published: Nov. 8th, 2022

文章引用: 张宏涛, 蒯瑜琳, 王加如, 杨照玉, 张静静, 籍文捷, 杨雨, 翟文娟, 李欣绪, 王志奎. 维持性腹膜透析患者肾性贫血现状分析及治疗进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 9898-9904. DOI: 10.12677/acm.2022.12111428

Abstract

Anemia is an important complication of chronic kidney disease. Peritoneal dialysis (PD) is one of the most common renal replacement treatments in patients with end-stage renal disease. Peritoneal dialysis is particularly common in the Asia-Pacific region, accounting for 2.8% to 74.6% of the total dialysis population. The treatment methods are also constantly updated, including the newly developed new hypoxia-inducible factor—prolyl hydroxylase inhibitors, the use of erythropoiesis stimulants, iron agents, blood transfusion, and Chinese traditional medicine preparations also play an important role. In the future, there may be more methods to correct anemia for clinicians to choose. This article reviews the treatment methods of renal anemia in patients with maintenance peritoneal dialysis to provide more options for clinicians.

Keywords

Peritoneal Dialysis, Anemia, Therapeutics

Copyright © 2022 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. 引言

肾性贫血依旧是困扰慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者的一个重要并发症。肾性贫血在 CKD 的早期阶段便开始出现,并最终随着疾病的进展而逐步恶化至最终难以控制的程度。在 CKD 患者中贫血定义为:男性血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 130 g/L, 非妊娠女性 Hb < 120 g/L, 妊娠女性 Hb < 110 g/L 时即可诊断贫血,但应考虑患者年龄、种族、居住地的海拔高度等因素对 Hb 的影响[1]。除此以外,还存在因绝对或相对性红细胞生成素产生不足导致 PD 患者的肾性贫血。多项研究发现,导致 PD 患者发生肾性贫血还可能与铁缺乏症、炎症、溶血、失血、营养不良等有关[2]。除了上述因素导致的红细胞生成减少外,CKD 患者还同时存在红细胞的存活时间缩短的现象[2]。现治疗 PD 患者肾性贫血的方法众多,然而尚无最佳的治疗方式,本文将就当前的 PD 患者发生肾性贫血的现状及其治疗进展做一综述,以供临床肾病专科医生对此类患者进行贫血治疗时参考。

2. PD 患者的贫血现状

肾性贫血是腹膜透析患者一种常见的合并症,并随着患者肾功能的不断下降,其贫血程度也逐渐加重[3]。这也是导致 PD 患者生活质量下降,心血管疾病风险升高,住院次数增加,认知障碍和死亡率增加的主要原因[4]。一项纳入来自 193 家医疗机构共 3603 例 PD 患者的临床研究发现,平均 Hb 范围为 110~113 g/L。Hb 维持在 100~119 g/L 的患者占 53%~59%, 4%~12% ≥ 130 g/L, 16%~23% < 100 g/L [5]。2009 年上海市进行了一项多阶段抽样调查,所纳入的 3326 例患者中,18 岁以上社区居民贫血患病率为 1.7%,而其中 532 例 CKD 患者的贫血患病率为 3.0%;透析患者贫血患病率则高达 91.6%~98.2% [6]。2012 年我国 6 个一线城市的腹膜透析中心联合调查数据显示,在 613 例 PD 治疗患者中,贫血发生率高达 53.5% [7],目前对于治疗 PD 患者肾性贫血的方法仍有待进一步提高掌握。

3. 肾性贫血治疗方法

3.1. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂

低氧是刺激红细胞生成的经典途径, HIFs 是参与细胞低氧的主要介质, Roxadustat (艾瑞卓®)是一种口服小分子 HIF-HF 抑制剂, 用于治疗透析依赖性 CKD、非透析依赖性 CKD 和慢性肾脏病患者的贫血及骨髓增生异常综合征。这种药物可逆地结合并抑制 HIF-脯氨酰羟化酶用于 HIF 家族转录因子在正常氧气条件下的降解[8]。最终因内源性促红细胞生成素产生增加而刺激患者红细胞的生成。HIF 调节基因的表达用于应对低氧水平, 可促进红细胞生成和铁代谢[8]。2018 年 12 月 17 日罗沙司他已在中国获批[9]用于临床。

3.2. 红细胞生成刺激剂

所有红细胞生成刺激剂(Erythropoiesis-stimulating agent, ESAs)都能通过刺激促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)受体产生 EPO 而诱导红细胞分化成熟。ESAs 的血液峰值浓度或受体亲和力的差异可能会通过激活受体的沉默通路或引起局部表达等不同的方式作用于 EPO 受体, 最终表现出不同的治疗效果, 具体信号传导通路有待进一步研究。第一代 ESA 包括两个短效重组人促红细胞生成素(rHu-EPO)(分为 α 型及 β 型)。之后, ESA 的第二代被开发出来, 其是在原有的 EPO 分子基础上增加了 2 条寡糖链形成的。二代 ESA 特点在于其作用时间较长, 受体亲和力较低。近年来 rHuEPO- α 、rHuEPO- β 的生物仿制药也在许多国家获得了上市许可。且已被证明可以有效地纠正大多数 CKD 患者的贫血, 安全性可接受[10]。然而, 一些随机临床试验也强调了 ESAs 在纠正贫血的同时患者相关心血管事件、静脉血栓形成、癌症等风险增加[11]。

3.3. 新型铁剂化合物

在 2011 年, 美国一项回顾性分析显示, 17,842 例 PD 患者及 256942 例 HD 患者中有 86.9% HD 患者接受 ESA 治疗, 而只有约 71.4% 的 PD 患者接受 ESA, 由此可以推测 HD 患者贫血似乎比 PD 患者更加严重[12]。而这可能与 HD 患者残存肾功能更差, 更经常应用肝素以及长期慢性失血有关。铁缺乏在 HD 治疗的患者中也更为常见[13]。补充铁剂是治疗 CKD 患者肾性贫血的重要措施。目前新型 IV 铁化合物被开发并应用于临床治疗肾性贫血。此外, 新的口服铁分子显示了磷酸盐结合的新作用, 这对 CKD 患者治疗肾性贫血方面提供了新方案。

3.3.1. 静脉注射铁剂

羧麦芽糖铁是一种 I 型多核铁(III)-羟基碳水化合物, 多项针对缺铁性贫血及 CKD 的临床试验证实, 与蔗糖铁相比该高活性物质, 促使铁蛋白升高更高, 纠正贫血的时间更短[14] [15]。一项关于非透析 CKD 的随机研究发现, 非右旋糖酐铁(羧麦芽糖铁)组 Hb 增加 113 g/L, 蔗糖铁组 Hb 增加 92 g/L [16]。目前, 羧麦芽糖铁在许多欧洲国家可用来治疗透析和非透析 CKD 患者的贫血。

3.3.2. 口服铁剂

口服铁剂化合物是一种较好的选择, 对未进行透析的患者作为优选[17]。近年来, 新的口服铁分子被开发出来。脂质体铁是具有脂质体膜的焦磷酸铁。在一项针对非透析的 CKD 患者的大型试验中, 与脂质体铁相比, 静脉补铁治疗虽然在短期内增加 Hb 更快。然而, 最终 Hb 的增加与两种治疗方法相似[18]。但口服脂质铁用药途径简单、并发症少, 所以更被大众接受。

3.3.3. 铁基磷酸盐结合剂

铁基磷酸盐结合剂目前主要治疗 CKD 患者的高磷血症。在 HD 患者中, 患者体内显示铁蛋白水平升

高[19] [20], 血清铁和转铁蛋白饱和度升高[21], ESA 用量减少 25% [21]。在 3~5 期 CKD 患者中进行的一项双盲、安慰剂试验, 显示未进行透析转铁蛋白和 Hb 水平升高[22]。有动物实验表明铁基磷酸盐结合剂可能减轻血管钙化[23] [24]。然而, 目前尚缺乏相关人体试验数据, 还需进一步针对性地临床研究以明确其疗效及安全性。

3.3.4. 含铁透析液

在 HD 患者的治疗中, 亦有研究团队尝试将铁盐加入透析液以治疗肾性贫血。在 Ajay Gupta 等[25] 的研究中, 证实这种替代方法可增加转铁蛋白饱和, 稳定的 Hb 水平, 降低 ESA 和铁需求。

3.3.5. 铁调素抗体类药物

铁调素因炎症而增加, 因此, 它减少了铁的可用性[26], 导致慢性炎症性贫血。它受到红铁酮(ERFE)的负调控, ERFE 促进铁的吸收和从体内储存到血液的输出[27]。考虑到这些依据, 铁调素已成为改善铁状态的新分子靶点。Spiegelers 是合成的核苷酸寡核苷酸链, 它与特定的目标分子结合。雷可肽(Lexapeptide)是研究用于治疗贫血的这类分子, 可降低铁调素水平, 增加血清铁含量[28]。抗冻蛋白是人工合成的脂蛋白(人类蛋白质, 储存和运输不同的分子与塑料结合位点)。PRS-080 已被证明是一种抗肝磷脂的抗凝剂, 可促进铁从储存库动员到血液中。

3.4. 输血治疗

尽管 CKD 的贫血目前有专门的治疗方法, 但过去 20 年积累的临床数据表明, 仍有继续需要输血(RBCT), 这是由于红细胞生成素刺激剂(ESA)的未充分利用或其他原因, 如活动性出血, 骨髓抵抗、骨髓纤维化或感染等原因。Eschbach 等[29]最初的 ESA 研究指出 ESA 对复杂原因导致的贫血原因无反应, 其原因包括骨髓纤维化、囊性纤维性骨炎、骨髓炎、急性和慢性失血等。

CKD 患者中 RBCT 的另一个原因可能是 Hb 目标驱动或急性疾病。加拿大一项针对门诊透析患者的研究显示, RBCT 最常见的原因是 Hb 过低(92%) [30]。较少见的原因包括胃肠出血(9.9%)和手术失血量(8.6%)。值得注意的是, 只有 4.5% 的患者有严重贫血的症状, 需要进行 RBCT。最近两项来自不同卫生保健系统的观察性研究发现, 住院环境、周围血管疾病和近期住院是 RBCT 的主要危险因素[31]。现有疗法未充分利用的可能性被认为是 CKD 中 RBCT 的一个潜在影响因素。

3.5. 基因治疗

EPO 基因治疗是基于传感器(用病毒载体对皮肤组织修饰以生产 EPO 和皮下植入)的发展。目前第一个化合物及换能器自体再生基因治疗(TARGT)系统正在评估[32]。

3.6. 中药补血剂的应用

中医认为, 气为血之帅, 血为气之母, 血是由营气和津液组成的。中药有大量的生血补血药方和中成药。如生血宁片(铁叶绿酸钠)益气补血, 在治疗腹膜透析患者肾性贫血、能改善患者因长期使用促红细胞生成素及铁剂所带来的微炎症状态且安全性较高[33] [34]。有研究显示药芪归升血汤治疗 CKD3~5 期并发肾性贫血患者, 血红蛋白、血细胞比容、血清铁蛋白、运铁蛋白饱和度等水平均比治疗前明显提升且高于非暴露组, 治疗组中医证候改善情况也优于对照组[35]。除此之外其他中药补血剂包括健脾益肾养血颗粒、八珍颗粒、黄芪注射液、复方阿胶浆等。

4. 小结

CKD 是一种世界性的疾病, 肥胖、糖尿病和高血压作为 CKD 独立危险因素, 影响着 CKD 患者远期

预后及人均寿命,许多CKD患者在病程中会出现贫血。临床研究转向了刺激红细胞生成的其他机制/途径。HIF稳定剂无疑是最吸引人的药物。细胞内HIF的表达在所有组织中既不是连续的也不是等效的。间歇给药可能会重新设定其细胞内的活性,这是许多细胞的特异性反应,各种细胞过程的反应程度对缺氧严重程度的依赖。CKD患者,特别是腹膜透析患者[36],生存率不断上升,并受到多种并发症或合并症的影响。新化合物的引入,如肌动蛋白类似物,它可以同时治疗贫血和骨质疏松。鉴于这些制剂在红细胞生成的不同阶段起作用与促红细胞生成素具有协同作用的理论优势,可改善无效的红细胞生成。腹膜透析患者的肾性贫血治疗仍要遵循个体化原则,在未来可能会有更多的方法供临床医生选择,不同药物之间的互相搭配也许会有意想不到的收获。

利益冲突声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

山东省自然科学基金项目(ZR2019MH126);山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS404)。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Ma, J., Dou, Y., Zhang, H., et al. (2017) Correlation between Inflammatory Biomarkers and Red Blood Cell Life Span in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purification*, **43**, 200-205. <https://doi.org/10.1159/000452728>
- [3] Li, P.K.T., Choy, A.S.M., Bavanandan, S., et al. (2021) Anemia Management in Peritoneal Dialysis: Perspectives from the Asia Pacific Region. *Kidney Medicine*, **3**, 405-411. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.01.011>
- [4] van Haalen, H., Jackson, J., Spinowitz, B., Milligan, G. and Moon, R. (2020) Impact of Chronic Kidney Disease and Anemia on Health-Related Quality of Life and Work Productivity: Analysis of Multinational Real-World Data. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01746-4>
- [5] Perlman, R.L., Zhao, J., Fuller, D.S., et al. (2019) International Anemia Prevalence and Management in Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal Dialysis International*, **39**, 539-546. <https://doi.org/10.3747/pdi.2018.00249>
- [6] 齐慧, 周弋, 王丹, 等. 上海市浦东新区成人慢性肾脏病流行现状与贫血的相关性[J]. 上海预防医学, 2011, 23(11): 529-531, 535.
- [7] Zhou, Q.G., Jiang, J.P., Wu, S.J., et al. (2012) Current Pattern of Chinese Dialysis Units: A Cohort Study in a Representative Sample of Units. *Chinese Medical Journal*, **125**, 3434-3439.
- [8] Haase, V.H. (2021) Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitors in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2011), **11**, 8-25. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.002>
- [9] Mima, A. (2021) Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitors for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease: Advantages and Disadvantages. *European Journal of Pharmacology*, **912**, Article ID: 174583. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174583>
- [10] González, F. (1998) Effects of Normal as Compared with Low Hematocrit Values in Patients with Cardiac Disease Undergoing Hemodialysis and Receiving Epoetin. *The New England Journal of Medicine*, **339**, 2023-2024. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812313392713>
- [11] Wish, J.B. (2021) Treatment of Anemia in Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Kidney International Reports*, **6**, 2540-2553. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.028>
- [12] Mitsopoulos, E., Lysitska, A., Pateinakis, P., et al. (2020) Efficacy and Safety of a Low Monthly Dose of Intravenous Iron Sucrose in Peritoneal Dialysis Patients. *International Urology and Nephrology*, **52**, 387-392. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02362-4>
- [13] Pandey, R., Daloul, R. and Coyne, D.W. (2016) Iron Treatment Strategies in Dialysis-Dependent CKD. *Seminars in Nephrology*, **36**, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.02.004>
- [14] Gutiérrez, O.M. (2021) Treatment of Iron Deficiency Anemia in CKD and End-Stage Kidney Disease. *Kidney International Reports*, **6**, 2261-2269. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.020>

- [15] Cirillo, L., Somma, C., Allinovi, M., *et al.* (2021) Ferric Carboxymaltose vs. Ferrous Sulfate for the Treatment of Anemia in Advanced Chronic Kidney Disease: An Observational Retrospective Study and Cost Analysis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 7463. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86769-z>
- [16] Onken, J.E., Bregman, D.B., Harrington, R.A., *et al.* (2014) Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron-Deficiency Anemia and Impaired Renal Function: The REPAIR-IDA Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **29**, 833-842. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft251>
- [17] Hussain, U., Zia, K., Iqbal, R., Saeed, M. and Ashraf, N. (2019) Efficacy of a Novel Food Supplement (Ferfer®) Containing Microencapsulated Iron in Liposomal Form in Female Iron Deficiency Anemia. *Cureus*, **11**, e4603. <https://doi.org/10.7759/cureus.4603>
- [18] Pisani, A., Riccio, E., Sabbatini, M., Andreucci, M., Del Rio, A. and Visciano, B. (2015) Effect of Oral Liposomal Iron versus Intravenous Iron for Treatment of Iron Deficiency Anaemia in CKD Patients: A Randomized Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 645-652. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu357>
- [19] Floege, J., Funk, F., Ketteler, M., *et al.* (2020) Iron Kinetics Following Treatment with Sucroferric Oxyhydroxide or Ferric Citrate in Healthy Rats and Models of Anaemia, Iron Overload or Inflammation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **35**, 946-954. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa030>
- [20] Lewis, J.B., Sika, M., Koury, M.J., *et al.* (2015) Ferric Citrate Controls Phosphorus and Delivers Iron in Patients on Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 493-503. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014020212>
- [21] Umanath, K., Jalal, D.I., Greco, B.A., Umeukeje, E.M., *et al.* (2015) Ferric Citrate Reduces Intravenous Iron and Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2578-2587. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080842>
- [22] Block, G., Fishbane, S., Rodriguez, M., *et al.* (2014) A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ferric Citrate for the Treatment of Iron Deficiency Anemia and Reduction of Serum Phosphate in Patients with CKD Stages 3-5. *American Journal of Kidney Diseases*, **65**, 728-736. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.014>
- [23] Phan, O., Maillard, M., Peregau, C., *et al.* (2013) PA21, a New Iron-Based Non Calcium Phosphate Binder, Prevents Vascular Calcification in Chronic Renal Failure Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **346**, 281-289. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.204792>
- [24] Iida, A., Kemmochi, Y., Kakimoto, K., *et al.* (2013) Ferric Citrate Hydrate, a New Phosphate Binder, Prevents the Complications of Secondary Hyper Parathyroidism and Vascular Calcification. *American Journal of Nephrology*, **37**, 346-358. <https://doi.org/10.1159/000348805>
- [25] Gupta, A., Lin, V., Guss, C., Pratt, R., *et al.* (2015) Ferric Pyrophosphate Citrate Administered via Dialysate Reduces Erythropoiesis-Stimulating Agent Use and Maintains Hemoglobin in Hemodialysis Patients. *Kidney International*, **88**, 1187-1194. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.203>
- [26] Atkinson, M.A., Kim, J.Y., Roy, C.N., Warady, B.A., White, C.T. and Furth, S.L. (2015) Hepcidin and Risk of Anemia in CKD: A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis in the CKiD Cohort. *Pediatric Nephrology*, **30**, 635-643. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2991-4>
- [27] Van Eijk, L.T., John, A.S., Schwoebel, F., *et al.* (2014) Effect of the Antihepcidin Spiegelmer Lexaptetid on Inflammation-Induced Decrease in Serum Iron in Humans. *Blood*, **124**, 2643-2646. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-559484>
- [28] Eschbach, J.W., Abdulhadi, M.H., Browne, J.K., *et al.* (1989) Recombinant Human Erythropoietin in Anemic Patients with End-Stage Renal Disease. Results of a Phase III Multicenter Clinical Trial. *Annals of Internal Medicine*, **111**, 992-1000. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-12-992>
- [29] Bello, A.K., Ribic, C.M., Cournoyer, S.H., *et al.* (2018) Transfusion Management of Incident Dialysis Patients in Canada: A Prospective Observational Study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, **5**. <https://doi.org/10.1177/2054358118778564>
- [30] St Peter, W.L., Guo, H., Kabadi, S., *et al.* (2018) Prevalence, Treatment Patterns, and Healthcare Resource Utilization in Medicare and Commercially Insured Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients with and without Anemia in the United States. *BMC Nephrology*, **19**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0861-1>
- [31] Lopes, M.B., Tu, C., Zee, J., Guedes, M., *et al.* (2021) A Real-World Longitudinal Study of Anemia Management in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients: A Multinational Analysis of CKD Opps. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 1784. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79254-6>
- [32] 苏超, 卞显倩, 王刚, 张蕻, 杜婷婷, 何衡杰. 生血宁与多糖铁治疗血液透析患者肾性贫血的疗效比较[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(4): 293-296, 321.
- [33] Casu, C., Pettinato, M., Liu, A., *et al.* (2020) Correcting β -Thalassemia by Combined Therapies that Restrict Iron and Modulate Erythropoietin Activity. *Blood*, **136**, 1968-1979. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004719>

- [34] 檀金川, 于晓辉. 滋肾生血方治疗长期血液透析患者肾性贫血的临床观察[J]. 北京中医药, 2013(8): 573-576.
- [35] 金伟民, 包晓星. 中西医结合治疗肾性贫血疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(6): 769-769.
- [36] 沈元丽, 王莹. 腹膜透析治疗慢性肾功能衰竭 16 例分析[J]. 慢性病学杂志, 2010, 12(8): 906-907.