

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00776

慢性肾脏病相关性贫血的治疗新进展

戴德淑,任红旗*

徐州医学院附属淮海医院肾脏内科,徐州 221000

[摘要] 慢性肾脏病相关性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)进展过程中形成的贫血,是CKD的重要临床表现,也是主要并发症之一。有关改善肾性贫血的新型制剂,如红细胞生成刺激因子(erythropoiesis-stimulating agents, ES-As)、促红细胞生成素受体激动剂等正在临床试验中。本文综述促进红细胞生成、改善贫血的新疗法,并讨论其治疗的主要机制和不良反应;结合患者临床需求,权衡潜在优势与治疗风险,制定相关方案指导临床治疗,纠正患者贫血,进而降低心血管事件风险,提高终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者的生活质量。

[关键词] 肾疾病;贫血;铁调素;红细胞生成刺激因子;低氧诱导转录因子

[中图分类号] R 692; R 556.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)07-0776-06

Chronic kidney disease-associated anemia: progress in treatment

DAI De-shu, REN Hong-qi*

Department of Nephrology, Huaihai Hospital Affiliated to Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, Jiangsu, China

[Abstract] Chronic kidney disease(CKD)-associated anemia is developed during CKD; it is one of the important clinical manifestations and complications of CKD. Presently some novel reagents to ameliorate anemia such as erythropoiesis-stimulating agents and erythropoietin receptor excitomoters, are in the process of clinical trials. In this paper we reviewed the novel remedies for correcting anemia and stimulating erythropoiesis; we also discussed the primary mechanisms and adverse effects of the treatment. The clinical treatment should be chosen according to the advantages and risks of each individual patients, so as to correct anemia, reduce risk of cardiovascular events, and eventually improve the life quality of patients with end-stage renal disease.

[Key words] kidney diseases; anemia; hepcidin; erythropoiesis-stimulating agents; hypoxia-inducible factor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(7): 776-781]

在慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)病程进展中,大约50%的CKD 3期~CKD 5期患者并发贫血,且血液透析患者合并贫血的比例更高^[1]。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)缺乏并非贫血发生的唯一原因,缺铁、失血、感染、氧化应激、胰岛素抵抗、铁调素、药物、继发性甲状旁腺功能亢进等,也会加重贫血的进展和降低机体造血系统对EPO的反应^[2]。若贫血不予积极纠正,会出现相关临床症状和体征,并加速肾功能恶化、增加心血管事件的风险^[3]。

根据K/DOQI(Kidney Disease Outcome Quality Initiative)指南的贫血诊断标准,绝经前女性血红蛋白(hemoglobin, Hb)<110 g/L(红细胞压积小于

33%)、成年男性和绝经后女性Hb<120 g/L(红细胞压积<37%),都属于贫血范畴^[4]。积极有效治疗贫血是CKD一体化治疗的重要组成部分。纠正贫血,首先应准确评估患者贫血的原因及程度,综合患者临床症状、相关药物代谢动力学、给药途径和经济水平等,制定合理的治疗方案^[3,5]。关于CKD相关性贫血的纠正程度,2012年KDIGO(The Kidney Disease: Improving Global Outcomes)提出,一般CKD成人患者以Hb水平不高于115 g/L较为适宜,也有相关研究表明,不完全纠正贫血比完全纠正贫血更为可取^[6]。

自1989年重组人EPO(rhEPO)被用来治疗CKD相关性贫血后,明显改善了CKD患者的临床

[收稿日期] 2014-04-02 **[接受日期]** 2015-02-13

[作者简介] 戴德淑,硕士生, E-mail: daideshu0608@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel:0516-93349823, E-mail: sznk2005@163.com

预后和生活质量^[7]。目前,ESAs 和铁剂仍是治疗 CKD 相关性贫血的主要方法,但新型 ESAs、EPO 受体激动剂以及其他能刺激红细胞生成的药物逐渐成为目前研究的重点。

1 新型铁剂

机体对 EPO 的反应程度部分依赖于机体铁元素的内环境稳定^[8]。对于 CKD 患者来说,补充铁剂不仅能纠正缺铁引起的贫血,亦能作为 ESAs 治疗的辅助用药,增加机体对 ESAs 的反应、减少 ESAs 用量,辅助维持血红蛋白浓度^[9]。然而补铁常出现不良反应,如口服补铁时的胃肠道反应、静脉补铁时的过敏反应等,尽管静脉补铁较口服补铁效果好,但会加剧患者的氧化应激和微炎症状态,需要及时给予抗炎、抗氧化治疗^[10]。

现在,许多新型铁剂,如: Ferric carboxymaltose、Ferumoxytol、Iron isomaltoside 等,已开始应用于临床,并且纠正贫血的速度较快,患者耐受性较好,除了极少数患者出现注射部位皮肤色素沉着、皮疹等药物过敏症状外,未出现严重的药物不良反应。对于心力衰竭患者, Ferric carboxymaltose、Iron isomaltoside 能显著改善患者症状和提高生活质量^[11-12],但其安全性尚需进一步验证。总的来说,这 3 种静脉铁剂不良反应发生率低,且不被透析清除,效果可观,值得临床推广应用。

铁调素 (hepcidin),又称为肝脏抗菌多肽,一种与体内铁代谢有关的激素,除了能抗病原微生物外,也是调节铁代谢、吸收和释放的重要因子^[7,13]。铁调素的表达受很多因素的影响,炎症刺激、血尿、铁负荷过重会上调铁调素表达,抑制铁吸收;贫血、低氧血症、缺铁时抑制铁调素表达,促进铁吸收^[14]。铁调素能通过肾脏滤过和降解,当肾功能下降时,铁调素在体内蓄积,抑制巨噬细胞释放铁,机体铁水平下降、铁利用障碍,进一步加重贫血^[15],尤其在非 ESAs 低反应性的 CKD 贫血中,这一作用尤为突出。很多学者认为,血清铁调素可作为评估 CKD 患者贫血治疗的一项血清学指标。

此外,维生素 C 作为辅助用药,具有抗氧化、增加铁的生物利用度的作用^[16],进而增加铁元素动员。短期内使用维生素 C,可提高贫血的各项参数^[17]。然而,在铁存在的情况下,维生素 C 可以作为一种促氧化剂而存在,加剧氧化应激反应和微炎

症状态^[18]。有学者认为,当蔗糖铁和维生素 C 同时给药时,体内细胞因子活化增强,血中 IL-6、IL-10、TNF- α 的水平升高;蔗糖铁单独给药时,可增加 H₂O₂ 的产生和降低线粒体膜电位水平,所以维生素 C 可能同时存在促氧化和抗氧化作用^[19]。更有学者研究发现当维生素 C 先于蔗糖铁给药时,能保护氧化反应引起的损伤;当维生素 C 后于蔗糖铁给药时,大多会加重氧化损伤^[20],究其原因尚未定论。因此,如何恰当运用维生素 C 的抗氧化作用,值得更深入的研究和探索。

2 ESAs

目前只有 ESAs 被正式批准用于 CKD 相关性贫血,已成为治疗 CKD 患者贫血的标志性药物,其安全性好且效能肯定。

2.1 rhEPO 及其生物类似物 EPO 在室温下不稳定,在药物生产到临床使用期间,必须严格冷冻处理,以降低免疫反应的风险^[21]。目前临床上常用的 rhEPO,其氨基酸序列与 EPO 相同,能有效改善贫血,但作用时间短,常需频繁给药以维持有效的 Hb 浓度。Darbepotin- α (阿目金)是 EPO 的生物类似物,与 EPO 的氨基酸序列不同,增加了相对分子质量和负电荷量^[22];甲氧聚乙二醇-红细胞生成素 β 能持续活化促红细胞生成素受体,此二者的半衰期延长,在室温下较稳定,能减少给药次数,但与 EPO 受体的亲和力较低^[1]。EPO- θ 、EPO- δ 、EPO- Ω 等也在临床试验中,其疗效尚需进一步临床验证。

2.2 红细胞生成素融合蛋白 随着嵌合体基因的发 明,可将 EPO 和抗体 Fc 片段或血清白蛋白融合,以此增加药物的半衰期、延长药物作用时间^[1]。融合蛋白能否带来明显的优势,如半衰期延长、降低血红蛋白的变异度、降低生产成本等,还需进一步的多中心临床试验验证。与此同时,也可能出现改善贫血以外的意外风险^[9],如增加药物的免疫原性、引起交叉反应等^[23]。

2.3 EPO 模拟肽 (EMP) 1996 年, Wrighton 等^[24]合成了能够作用于 EPO 受体的肽类分子,它与 EPO 的氨基酸序列没有同源性。EPO 模拟肽-1 (EMP1)对 EPO 受体的亲和力低,且生物学活性也低,相对于 EPO 来说促进红细胞生成的能力较弱和选择性较低,但在动物模型实验中,依然能有效维持 Hb 浓度^[7]。由于 EMP1 结合 EPO 受体的能力较

弱,且有抗原性、在体内的半衰期较短等缺点,使其并不适于临床治疗^[11-12]。

2.4 CNTO 分子 CNTO 530 是 EMP1 分子和 Ig4 结构域聚合获得的糖化蛋白,使活化肽和受体相互作用。CNTO 磷酸化后能选择性结合 EPO 受体,介导相关的信号转导 (Jak2, STAT5, AKT 和 ERK1/2)^[25],刺激红细胞生成的能力比 EPO- α 和 Darbeoetin- α 高出 7 倍,且能长时间内维持血红蛋白水平^[26]。并且研究发现,CNTO 530 在胰岛素抵抗的啮齿类动物中有提高葡萄糖耐受的独特性质^[27]。

与 CNTO 530 相比,CNTO 528 连接到不同的免疫球蛋白 Fc 结构域。在 24 例健康志愿者的研究中,CNTO 528 单纯静脉内给药能有效刺激网织红细胞、红细胞产生,使 Hb 水平升高^[28]。目前,与 CNTO 530 有类似的分子末端和 Fc 配体的 CNTO 531 也在实验之中。

长效 ESAs 的药物代谢动力学和药动学较短效 ESAs 有所提高。近年来,Hb 变异度的提出引起了很多学者的注意,注意到在使用 ESAs 治疗的血液透析患者中,会有一定程度的 Hb 水平波动,这一波动可能会增加死亡的风险^[29]。使用长效 ESAs 制剂能降低 Hb 的波动,可能与减少产生 Hb 峰值的次數有关^[30]。

在 CKD 患者中,ESAs 剂量和心血管死亡率、全因死亡率之间正相关(尽管没有统计学意义),而这种关系并不依赖于 Hb 水平的升高^[31]。若使用超生理剂量 rhEPO 或 ESAs,会广泛激活体内的 EPO 受体,产生靶目标以外的不良反应:高血压、肿瘤和新生血管形成、血栓栓塞、视网膜病变、血管重塑等,同时也是产生心血管并发症的主要原因^[1]。ESAs 导致心血管事件风险的原因可能有:ESAs 使 Hb 水平增加,通过增加血容量、血液黏度等促进心血管疾病的发生,且超生理剂量的 ESAs,通过增加肾上腺素受体- α 的敏感性、升高血压、增加血栓形成等触发心血管毒性^[32],需密切关注。

近年来研究^[33]报道,ACEI 和 ARB 能减弱 CKD 患者使用 rhEPO 的疗效或引起 EPO 分泌减少,因此应用 ACEI 或 ARB 者需注意增加 rhEPO 的剂量以维持 Hb 水平。纯红细胞再生障碍性贫血 (PRCA) 是接受 rhEPO、ESAs 治疗后出现的罕见并发症,在这类患者中能检测到抗 EPO 的抗体,这些

抗体不仅能中和 rhEPO、ESAs,也能中和患者自身 EPO,使骨髓中有核红细胞和网织红细胞数量减少^[34],引起 Hb 水平迅速下降。及早发现和停用 ESAs 非常关键,但大多需要治疗干预^[35]。此类患者通常对其他 EPO 治疗无效^[36],需接受免疫抑制治疗,促使抗 EPO 抗体消失,如口服泼尼松,若将皮质类固醇联合环磷酰胺,治疗效果比单独使用皮质类固醇更好^[37]。

3 EPO 受体激动剂

3.1 作用于 EPO 受体的抗体激动剂 Abbot 生物研究中心使用酵母研制出了人类 EPO 受体的激动剂,体内结合 EPO 受体的能力远超 EPO,可高效持续刺激红细胞生成^[38]。ABT-007 是一种增加激动剂效能的抗体,能高度特异作用于人 EPO 受体。在表达人 EPO 受体的转基因动物模型实验中,ABT-007 反复与 EPO 受体结合和分离,持续刺激红细胞生成和分化,使 Hb 水平和红细胞压积升高^[39]。目前,ABT-007 还在动物实验阶段,尚未开展临床试验。

3.2 Peginesatide Peginesatide 以前称为 Hematide,是 EPO 受体激动剂,刺激红细胞的生成并抑制红系祖细胞的凋亡^[22,40],但结合力只有 EPO 或 Darbeoetin- α 结合能力的 1/6。研究^[40]表明,在进行血液透析的患者中,Peginesatide 每月给药 1 次维持血红蛋白水平的效果和 EPO 每周给药 1~3 次的效果类似。Peginesatide 与 EPO 没有序列同源性和免疫交互作用,因此不存在抗体交叉反应,不会引起 PRCA^[41],但抗 Peginesatide 抗体的形成会降低其药物效能^[6]。2012 年,Peginesatide 进行了全临床试验并且获得了 FDA 的上市批准,纠正贫血的效果较好。随后,美国批准 Peginesatide 可应用于 HD 患者,但是对非 HD 患者尚未批准使用^[6]。但 Peginesatide 在临床试验中出现了严重的不良反应,如:红细胞增多、脾大、肝酶及胆红素升高、Hb 下降、皮疹、肺炎、败血症、心脏骤停、呼吸衰竭、心肌梗死、血管炎、假性血管瘤、输液相关性反应等^[42]。在 Fishbane 等^[40]的 EMERALD 队列研究中,不良反应发生率高达 94%,有 53% 的受试者出现严重的不良反应。Peginesatide 最终因严重的不良反应被迫终止了临床应用。

4 低氧诱导转录因子稳定剂

低氧诱导转录因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是调节多种基因转录的转录因子,如调节细胞增殖、新生血管形成、铁代谢等^[43]。HIF是组织氧浓度绝对或相对不足时启动的转录因子,结合低氧反应元件的靶基因,是细胞适应氧变化的关键性转录因子,转录活化后可以激活EPO,可为研究刺激红细胞生成的方法提供了理论基础^[9,44]。

正常情况下,脯氨酰羟化酶结构域(PHD)可以羟化HIF1- α ,使其与von Hippel-Lindau蛋白结合,通过多种机制改善CKD贫血^[1]。FG4592通过抑制HIF的降解,使机体在不缺氧的前提下继续转录出相关基因,降低铁调素水平、升高EPO、增强EPO受体及转铁蛋白受体活性、升高转铁蛋白和铜蓝蛋白水平等,进而发挥治疗贫血的作用。与ESAs相比,虽然FG4592使EPO水平升高不明显,但因同时降低血清铁调素、改善铁代谢,亦有抗炎、调节糖脂代谢、降低血压的作用,在不过度升高Hb的前提下,对贫血的治疗反应依然良好,避免了高EPO引起的不良反应^[45]。而且,FG4592给药不受血液透析的影响。AKB-6548可以口服给药,在临床试验中发现患者体内铁动员增加,有明显的铁调素水平降低、总铁结合力增加。AKB-6548的耐受性普遍很好,尚未发现相关的肾脏和肝脏毒性^[1]。其他新型的HIF抑制剂,如molidustat(BAY85-3934)、GSK1278863等也在临床试验中。

5 苯丙酸诺龙介导的造血活性调节

苯丙酸诺龙A直接作用于原始红细胞、前体红细胞或骨髓附属细胞,调节机体造血^[46],具体机制尚不明确。Sotatercept(ACE-011)是胞外结构域中苯丙酸诺龙受体区与IgG1的Fc结构域融合形成的嵌合体蛋白^[47],抑制苯丙酸诺龙结合内源性受体,干扰下游信号级联反应,尤其是SMAD2/3通路^[48]。此信号通路同样能促进肝细胞中铁调素的转录和维持铁系统的内环境稳定,发挥调节机体造血活性的功能^[49]。Sotatercept的药物不良反应主要有致命性毒性作用和抑制FSH的释放而抑制排卵,从而限制了生殖期女性患者的使用;此外,红细胞压积水平过度增高可能会增加治疗以外的高血压和血栓栓塞的风险^[47]。

6 总结及展望

综上所述,随着CKD发病率升高,贫血患者越来越多。贫血是CKD主要的并发症,也是影响CKD患者预后的重要因素。CKD相关性贫血治疗的目的,不仅是纠正患者的贫血,使Hb水平达到理想范围,更是减少患者输血、避免多种并发症,最终提高患者生活质量、改善临床预后。随着临床试验研究的深入和改善贫血新型制剂的研发,大部分患者不再局限于输血、雄激素的治疗,这些新型药物所带来的独特优势,是输血、雄激素、叶酸、维生素B₁₂等无法比拟的。然而,这些新型药物虽有独特优势,但也存在着一定的不良反应,我们应根据造成患者贫血的原因、个体差异及可能的药物相关并发症等,权衡潜在优势与治疗风险,制定不同的治疗方案,纠正患者贫血并降低相关危险因素,进而提高患者的生活质量、延长生存时间。

[参考文献]

- [1] Del V L, Locatelli F. New treatment approaches in chronic kidney disease-associated anaemia[J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14: 1-10.
- [2] de Francisco A L, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness[J]. NDT Plus, 2009, 2(Suppl 1): i18-i26.
- [3] Mehdi U, Toto R D. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease[J]. Diabetes Care, 2009, 32: 1320-1326.
- [4] 刘旭,尹道馨,徐睿,张东亮,刘文虎.慢性肾脏病患者贫血治疗与血红蛋白变异度研究[J].临床和实验医学杂志, 2012, 11: 496-498.
- [5] Unger E F, Thompson A M, Blank M J, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents-time for a reevaluation[J]. N Engl J Med, 2010, 362: 189-192.
- [6] Drueke T B. Anemia treatment in patients with chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2013, 368: 387-389.
- [7] Macdougall I C. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59: 444-451.
- [8] Servilla K S, Singh A K, Hunt W C, Harford A M, Miskulin D, Meyer K B, et al. Anemia management and association of race with mortality and hospitalization in a large not-for-profit dialysis organization[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54: 498-510.

- [9] Del V L, Cavalli A, Tucci B, Locatelli F. Chronic kidney disease-associated anemia: new remedies[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11:1030-1038.
- [10] 戴建平, 刘晓青. 静脉铁剂对维持性血液透析患者贫血及微炎症、氧化应激的影响[J]. *临床内科杂志*, 2011, 28:846-847.
- [11] Johnson D L, Farrell F X, Barbone F P, McMahon F J, Tullai J, Hoey K, et al. Identification of a 13 amino acid peptide mimetic of erythropoietin and description of amino acids critical for the mimetic activity of EMP1 [J]. *Biochemistry*, 1998, 37:3699-3710.
- [12] Macdougall I C. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3:200-207.
- [13] Babitt J L, Lin H Y. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55:726-741.
- [14] Macdougall I C, Malyszko J, Hider R C, Bansal S S. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5:1681-1689.
- [15] 张妍, 周晓玲, 陈孟华. 终末期肾脏病患者血清中铁调素的水平变化及其与铁代谢的关系[J]. *中国血液净化*, 2011, 10: 371-375.
- [16] Sturm B, Laggner H, Ternes N, Goldenberg H, Scheiber-Mojdehkar B. Intravenous iron preparations and ascorbic acid: effects on chelatable and bioavailable iron[J]. *Kidney Int*, 2005, 67:1161-1170.
- [17] Tarng D C, Hung S C, Huang T P. Effect of intravenous ascorbic acid medication on serum levels of soluble transferrin receptor in hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15:2486-2493.
- [18] Shi X F, Ding F, Zhu Q Y, Xue J, Lu F M, Gu Y. Use of ascorbate-rich dialysate to attenuate oxidative stress in maintenance hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2005, 27:213-219.
- [19] Conner T A, McQuade C, Olp J, Pai A B. Effect of intravenous vitamin C on cytokine activation and oxidative stress in end-stage renal disease patients receiving intravenous iron sucrose[J]. *Biometals*, 2012, 25: 961-969.
- [20] Otero P, Viana M, Herrera E, Bonet B. Antioxidant and prooxidant effects of ascorbic acid, dehydroascorbic acid and flavonoids on LDL submitted to different degrees of oxidation[J]. *Free Radic Res*, 1997, 27: 619-626.
- [21] Hörl W H. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease[J]. *Drugs*, 2013, 73:117-130.
- [22] Egrie J C, Browne K J. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16: 3-13.
- [23] Coscarella A, Liddi R, Di Loreto M, Bach S, Faiella A, van der Meide P H. The rhGM-CSF-EPO hybrid protein MEN 11300 induces anti-EPO antibodies and severe anaemia in rhesus monkeys[J]. *Cytokine*, 1998, 10:964-969.
- [24] Wrighton N C, Farrell F X, Chang R, Kashyap A K, Barbone F P, Mulcahy L S, et al. Small peptides as potent mimetics of the protein hormone erythropoietin [J]. *Science*, 1996, 273:458-464.
- [25] Bugelski P J, Capocasale R J, Makropoulos D, Marshall D, Fisher P W, Lu J, et al. CNTO530: Molecular pharmacology in human UT-7EPO cells and pharmacokinetics and pharmacodynamics in mice[J]. *J Biotechnol*, 2008, 134(1-2):171-180.
- [26] Sathyanarayana P, Houde E, Marshall D, Volk A, Makropoulos D, Emerson C, et al. CNTO530 functions as a potent EPO mimetic via unique sustained effects on bone marrow proerythroblast pools[J]. *Blood*, 2009, 113:4955-4962.
- [27] Scully M S, Ort T A, James I E, Bugelski P J, Makropoulos D A, Deutsch H A, et al. A novel EPO receptor agonist improves glucose tolerance via glucose uptake in skeletal muscle in a mouse model of diabetes[J]. *Exp Diabetes Res*, 2011:910159.
- [28] Pérez-Ruixo J J, Krzyzanski W, Bouman-Thio E, Miller B, Jang H, Bai S A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the erythropoietin mimetibody construct CNTO528 in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48:601-613.
- [29] Pérez-Ruixo J J, Cucala-Ramos M, Garcia-Gonzalo E, Del Val Romero B, Valveny N. Between subjects variability in haemoglobin and dose are not associated with the erythropoiesis-stimulating agent used to treat anaemia in dialysis: a meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75:15-25.
- [30] Schiller B, Besarab A. Simplifying anemia management in hemodialysis patients: ESAs administered at longer

- dosing intervals can enhance opportunities to provide patient-focused care[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27: 1539-1550.
- [31] Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos T A, Balk E M, Jaber B L. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: A Metaregression Analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61: 44-56.
- [32] McCullough P A, Barnhart H X, Inrig J K, Reddan D, Sapp S, Patel U D, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37: 549-558.
- [33] Odabas A R, Cetinkaya R, Selcuk Y, Keles S, Bilen H. The effect of high dose losartan on erythropoietin resistance in patients undergoing hemodialysis [J]. *Panminerva Med*, 2003, 45: 59-62.
- [34] Macdougall I C, Roger S D, de Francisco A, Goldsmith D J, Schellekens H, Ebberts H, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights[J]. *Kidney Int*, 2012, 81: 727-732.
- [35] Pollock C, Johnson D W, Hörl W H, Rossert J, Casadevall N, Schellekens H, et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis stimulating agents[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 193-199.
- [36] Weber G, Gross J, Kromminga A, Loew H H, Eckardt K U. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 2381-2383.
- [37] Verhelst D, Rossert J, Casadevall N. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study[J]. *Lancet*, 2004, 363: 1768-1771.
- [38] Babcook J S, Leslie K B, Olsen O A, Salmon R A, Schrader J W. A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 7843-7848.
- [39] Macdougall I C, Eckardt K U. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anemia[J]. *Lancet*, 2006, 368: 947-953.
- [40] Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, Covic A C, Provenzano R, Wiecek A, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 307-319.
- [41] Macdougall I C, Rossert J, Casadevall N, Stead R B, Duliege A M, Froissart M, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1848-1855.
- [42] Besarab A, Zeig S N, Martin E R, Pergola P E, Whittier F C, Zabaneh R I, et al. An open-label, sequential, dose-finding study of peginesatide for the maintenance treatment of anemia in chronic hemodialysis patients[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13: 95.
- [43] Nagel S, Talbot N P, Mecinović J, Smith T G, Buchan A M, Schofield C J. Therapeutic manipulation of the HIF hydroxylases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12: 481.
- [44] Safran M, Kim W Y, O'Connell F, Flippin L, Günzler V, Horner J W, et al. Mouse model for noninvasive imaging of HIF prolyl hydroxylase activity: Assessment of an oral agent that stimulates erythropoietin production [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 105-110.
- [45] Beuck S, Schänzer W, Thevis M. Hypoxia-inducible factor stabilizers and other small-molecule erythropoiesis-stimulating agents in current and preventive doping analysis[J]. *Drug Testing and Analysis*, 2012, 4: 830-845.
- [46] Maguer-Satta V, Bartholin L, Jeanpierre S, Ffrench M, Martel S, Magaud J P, et al. Regulation of human erythropoiesis by activin A, BMP2, and BMP4, members of the TGFbeta family[J]. *Exp Cell Res*, 2003, 282: 110-120.
- [47] Raje N, Vallet S. Sotatercept, a soluble activin receptor type 2A IgG-Fc fusion protein for the treatment of anemia and bone loss[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12: 586-597.
- [48] Lotinun S, Pearsall R S, Davies M V, Marvell T H, Monnell T E, Ucran J, et al. A soluble activin receptor Type II A fusion protein (ACE-011) increases bone mass via a dual anabolic-antiresorptive effect in Cynomolgus monkeys[J]. *Bone*, 2010, 46: 1082-1088.
- [49] Finberg K E, Whittlesey R L, Fleming M D, Andrews N C. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis[J]. *Blood*, 2010, 115: 3817-3826.